FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1965. N° 121

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

PAR

Jean, Louis FOUROT

né le 10 février 1933 à Saint-Georges la Pouge (Creuse)

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le :

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES TROUBLES METABOLIQUES DANS LA MALADIE OSSEUSE DE PAGET.

(Revue générale et Résultats personnels)

Président : M. Stanislas de SEZE, Professeur.

EDITIONS A.G.E.M.P. — 8, RUE DANTE · PARIS-V^e^

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41534917_0035

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1965. N°

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

PAR

Jean, Louis FOUROT

né le 10 février 1933 à Saint-Georges la Pouge (Creuse)

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le :

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES TROUBLES METABOLIQUES DANS LA MALADIE OSSEUSE DE PAGET.

(Revue générale et Résultats personnels)

Président : M. Stanislas de SEZE, Professeur.

EDITIONS A.G.E.M.P. — 8, RUE DANTE · PARIS-Ve

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN

15-12-1963

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Mouquin (M.), Olivier (E.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN . . . . . Gaston CORDIER.

1er ASSESSEUR . . . . . Daniel BARGETON

2e ASSESSEUR . . . . . Paul CASTAIGNE

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
— —	DOGNON (A.)
— —	DJOURNO (A.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Gérontologie expérimentale	N...
Histoire de la médecine et de la chirurgie	JOANNON (P.)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pathologie exotique	N...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
— —	BRICAIRE (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	DEPARIS (M.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie	BARGETON (D.)
—	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique	CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M.)

b) Professeurs à titre personnel :

Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Biochimie médicale	DESGREZ (P.) / POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Pharmacologie	LÉVY (Mlle J.)
Physiologie	DEJOURS (P.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.) / GOUGEROT (L.)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	SOULIÉ (P.)
Cliniques chirurgicales — Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
Cliniques chirurgicales — Cochin	LEGER (L.)
Cliniques chirurgicales — Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
Cliniques chirurgicales — Pitié	CORDIER (G.)
Cliniques chirurgicales — Saint-Antoine	GOSSET (J.)
Cliniques chirurgicales — Salpêtrière	SICARD (A.)
Cliniques chirurgicales — Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FÈVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)	MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)	MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)	TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales — Broussais	MILLIEZ (P.)
Cliniques médicales — Broussais	LENÈGRE (J.)
Cliniques médicales — Cochin	BROUET (G.)
Cliniques médicales — Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
Cliniques médicales — Lariboisière	SÈZE (S. de)
Cliniques médicales — Pitié	DREYFUS (G.)
Cliniques médicales — Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
Cliniques médicales — Saint-Antoine	BOUDIN (G.)
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales — Baudelocque	LACOMME (M.)
Cliniques obstétricales — Foch (Suresnes)	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	RENARD (G.)
— — (Cochin)	OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	N...
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique	GAULTIER (M.)
Clinique urologique (Cochin)	ABOULKER (P.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique	PADOVANI (P.)
Séméiologie médicale	DOMART (A.)
Séméiologie et clinique chirurgicales	POILLEUX (F.)
Séméiologie traumatique et orthopédique	JUDET (R.)
Clinique urologique (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	N...

b) Professeurs à titre personnel :

Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.)
Médecine	AZERAD (E.)
Médecine	BOUR (H.)
Médecine	LAMBLING (A.)
Médecine	LHERMITTE (F.)
Médecine	PEQUIGNOT (H.)
Médecine	PERRAULT (M.)
Médecine	SIGUIER (F.)
Médecine	WORMS (R.)
Oto-Rhino-Laryngologie	MADURO (R.)
Pneumo-Phtisiologie	KREIS (B.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAITRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

	MM.
Anatomie	CABROL (C.) COUINAUD (C.) GILLOT (C.) HUREAU (J.)
Anatomie pathologique	GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) pr. s. ch. ABELANET (R.) CHOMETTE (G.) GOUYGOU (Ch.), pr. s. ch. NEZELOFF (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)
Anesthésiologie	N. du BOUCHET (Mme) KERN (E.) VOURC'H (G.)
Bacteriologie	BARBIER (P.) pr. s. ch. CHRISTOL (D.) DAGUET (G.) LE MINOR (L.) TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	BAULIEU Et. m. conf. BOURILLON (R.) CARTIER (P.) pr. s. ch. CORNILLOT (P.) DREYFUS (J.-Cl.) GONNARD (P.) JEROME (H.) KRUH (J.) LEGRAND (J.-Cl.) NORDMANN (J.)
Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports	PLAS (F.)
Biologie médicale	BENHAMOU (J.-P.) BOIVIN (P.) HARTMANN (L.) pr. s. ch.
Carcinologie	BOIRON (M.) DENOIX (P.) MATHE (G.) SELIGMANN (M.)
Cardiologie	HATT (P.-Y.)
Dermato-Syphiligraphie	CIVATTE (J.) DUPERRAT (B.) HEWITT (J.) TOURAINE (R.)
Electro-Radiologie	HEITZ (F.) m. conf. LEDOUX-LEBARD (G.)
Embryologie	ROUX (Ch.)
Hématologie	BESSIS (M.) BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.) DUHAMEL (G.)
Histologie	COUJARD (R.), pr. s. ch. DA LAGE MAROIS (M.) RACADOT (J.) SCHRAMM (B.)

	MM.
Hydrologie	BESANÇON (F.) CORNET (A.)
Hygiène	BLANCHER (G.) CORRE-HURST (Mme L.) ROUSSEL (A.) SAPIN-JALOUSTRE (H.)
Maladies infectieuses	DUPONT (V.) LISSAC (J.) RAPIN (M.)
Maladies métaboliques	ANTOINE (B.) CROSNIER (J.) RICHET (G.) SEBAOUN (J.)
Médecine légale	BOURGUIGNON (A.) FOURNIER (E.) GUENIOT (M.) HADENGUE (A.)
Médecine du travail	ALBAHARY (C.)
Neuro-chirurgie	PERTUISET (B.)
Neuro-Psychiatrie	CAMBIER (J.) CATHALA (H.) ESCOUROLLE (R.) GAUTIER (J.-Cl.) LAPRESLE (J.) LEREBOULLET (J.) PICHOT (P.) TARDIEU (G.)
Obstétrique	GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) LEVY (J.) LEWIN (D.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) SENEZE (J.) SUREAU (C.) TCHOBROUTSKY (Mme C.) THOYER-ROZAT (J.)
Ophtalmologie	AUVERT (Mme B.) BRÉGEAT (P.) DUBOIS (A.) FONTAINE (Mme M.) SARAUX (H.)
Orthopédie	DUPARC (J.) MAURER (P.) MEARY (R.) POSTEL (M.) RAMADIER (J.)
Oto-rhino-Laryngologie	DEBAIN (J.) PIALOUX (P.) SERGENT (H.)
Parasitologie	GOLVAN (Y.) HO THI SANG (Mlle) LAPIERRE (J.)

	MM.
Pathologie chirurgicale	BARCAT (J.) BINET (J.-P.) BLONDEAU (Ph.) CERBONNET (G.) CHATELIN (C.-L.) DAUTRY (P.) DEMIRLEAU DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GALEY (J.-J.) GARBAY (M.) GARNIER (H.) GAUDART-d'ALLAINES (Cl. de) GERMAIN (A.) LATASTE (J.) LOYGUE (J.) MAILLARD (J.-N.) MERCADIER (M.) NATALI (J.) PELLERIN (D.) PERROTIN (J.) PREMONT (M.) ROBERT (H.) THOMERET (G.) VAYSSE (J.)
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
Pathologie expérimentale	BERTHAUX (P.) COTTENOT (Fr.) LŒPER (J.) Pr. s. ch. MAURICE (J.) MIKOL (Cl.) PAUPE (J.-R.)
Pathologie médicale	ACAR (J.) AUQUIER (L.) AUSSANNAIRE (M.) BEAUMONT (J.-L.) BERNIER (J.-J.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRISSAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CANIVET (J.) CARLOTTI (J.) CATINAT (J.) CHRÉTIEN (J.) CLOAREC (M.) COBLENTZ (B.) CONTAMIN (F.) COURY (C.) DEBRAY (J.) ÉTIENNE (J.-P.) FREZAL (J.) FRITEL (D.) FUNCK-BRENTANO (J.-L.) GRIVAUX (M.) HAZARD (J.) HENNEQUET (A.) HIMBERT (J.) HOUSSET (E.) LAGRUE (G.) LESOBRE (R.) LEVEQUE (B.) MACREZ (C.) MOREAU (L.) NENNA (A.) NICK (J.) POULET (J.) ROYER (P.) TCHERDAKOFF (Ph.) THIBAULT (Ph.) TOURNEUR (R.) VILLIAUMEY (J.) WOLFROMM (R.)

	MM.
Pédiatrie-Puériculture	ALAGILLE (D.) ALISON (J.) CANLORBE (P.) GORIN (R.) LAFOURCADE (J.) LEPERCQ (G.) LESTRADET (H.) MALLET (R.) MANDE (R.) MINKOWSKY (A.) MOZZICONACCI (P.) POLONOVSKI (C.) REY (J.) RIBIERRE (M.) ROSSIER (A.) VIALATTE (J.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.) LECHAT (P.)
Physiologie	BARRES (G.) DURAND (J.) GIRARD (Fr.) m. conf. HUGELIN (A.) LAURENT (D.) SCHERRER (J.) pr. s. ch. VASSEUR (B.)
Physique médicale	CHANTEUR (J.) COURSAGET (J.) GREMY (F.) m. conf. MILHAUD (G.) PAGÈS (J.-Cl.) PELLERIN (P.) ROUCAYROL (J.-C. pr. s. ch. TUBIANA(M.) m.conf.
Pneumo phtisiologie	DECROIX (G.) ISRAEL (L.) MEYER (A.) RENAULT (P.) SORS (Ch.)
Psychiatrie infantile	DENIKER (P.) DUCHE (D.) FLAVIGNY (H.)
Radiologie médicale	DUBOST (J.) LEFEBVRE (J.) MICHEL (J.-R.)
Rhumatologie	MASSIAS (P.)
Stomatologie	CAUHEPE (J.) CERNEA (P.) CHAPUT (Mme A.) m. c. agr. CREPY (Cl.) FLEURY (R.) GRELLET (M.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.) FOUET (P.) LABET (R.) MARCHE (J.)
Urologie	AUVERT (J.) MOULONGUET (A.) QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

	MM.
Anatomie	DEBEYRE (J.)
Clinique chirurgicale	VERNE (J.-M.)
Clinique médicale	RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.)
Clinique obstétricale	GRASSET (J.) MAYER (M.) MORIN (P.)
Clinique ophtalmologique	DESVIGNES (P.)
Clinique pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R.)
Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
Clinique urologique	KUSS (R.)

IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie . . . . . HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.

Pathologie chirurgicale . . . . . RUDLER (J.) Pr. s. ch.

V. - CHARGÉS DE COURS D'HYGIÈNE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

BOLTANSKI (E.)
LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté . . . . . M. LENA (J.)

Conseiller administratif . . . . . Mlle CHAINTREUIL (G.)

Conservateur en Chef de la Bibliothèque .
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine . . . . . M. le Docteur HAHN (A.)

Conservateurs . . . . . Mlles DUMAITRE (P.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)

Bibliothécaires . . . . . Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlle LAURENT (H.), Dr SCHILLER (J.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A mes Parents,

modeste témoignage de ma profonde
reconnaissance et de mon affection.

A ma Femme,

pour son aide si dévouée.

A ma Fille.

A Monsieur le Docteur de SEZE

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin de l'Hôpital Lariboisière
Membre de l'Académie de Médecine

qui nous a fait l'honneur d'accepter
la présidence de cette thèse.

A Monsieur le Docteur LIEVRE

Professeur du Collège de Médecine de Paris

Médecin de l'Hôpital de la Pitié.

qui m'a initié à la Rhumatologie
et qui a inspiré ce travail ;
en témoignage de reconnaissance et
d'admiration respectueuse pour son
enseignement et sa bienveillance.

A mes Maîtres dans les Hôpitaux,

Les Professeurs G. BOUDIN

G. BROUET

F. COSTE

R. DEGOS

M. LELONG

INTRODUCTION

La maladie osseuse de Paget est-elle encore actuellement cette "maladie déshéritée, stagnante, qui n'a bénéficié d'aucune des grandes découvertes de l'époque", comme la présentait, il y a douze ans, deux auteurs français ? Plus tout à fait peut-être.

La maladie de Paget, très fréquente après quarante ans, est d'ordinaire facilement reconnue, pour peu qu'on demande un examen radiographique. Sa pathogénie reste obscure. Diverses hypothèses ont été formulées, dont aucune n'est parfaitement établie. Mais des progrès ont été faits dans la connaissance des processus qui mènent à la lésion pagétique.

Dans ce travail, nous nous proposons de passer en revue les troubles métaboliques observés dans la maladie de Paget, tels qu'ils ressortent du dépouillement de 114 observations. La séparation de nos observations en deux séries nous a paru être justifiée pour plusieurs raisons. La première série est faite des observations de 53 malades privés (Dr. LIEVRE) vus avant avril 1953. La deuxième série est faite des observations de 61 malades examinés à l'Hôpital Tenon (Service du Dr. LIEVRE) jusqu'à la fin de 1963. Cette deuxième série comporte en particulier des explorations dynamiques phospho-calciques qui n'existent pas dans la première. Enfin, la comparaison de deux séries d'observations nettement séparées dans le temps peut être intéressante.

Ce sont surtout les troubles du métabolisme phospho-calcique qui sont envisagés dans ce travail. Une nouvelle méthode d'investigation est venue compléter les données fournies par les dosages statiques et dynamiques : le test au calcium 45. Neuf de nos malades pagétiques ont subi ce test.

Les autres troubles métaboliques observés chez les mêmes malades sont analysés en fonction des données de la littérature.

Enfin nous discuterons les problèmes de diagnostic vus sous l'angle biologique, particulièrement en ce qui concerne le cancer de la prostate avec métastases osseuses et l'hyperparathyroïdisme. Nous évoquerons enfin l'incidence des troubles métaboliques sur la pathogénie et le traitement, bien que ce travail, entrepris sans idée préconçue, n'ait nullement pour but de défendre une conception métabolique de la maladie de Paget.

oOo

PLAN

Pages

I - Les troubles du métabolisme phospho-calcique dans la maladie de Paget 3

Le syndrome minéral 3
et organique 5

Le syndrome dynamique 10

Test au phytate 10
Test à la vitamine D_2 11
Hypercalciurie provoquée 12
Test à la cortisone 14

La "formule biologique" de la maladie de Paget 15

Les isotopes radioactifs : Gallium, Strontium, Calcium 16

Tests au Calcium 45 chez 9 malades : Observations et résultats 20

II - Autres troubles métaboliques dans la maladie de Paget 26

III - Incidence sur le diagnostic, particulièrement avec le cancer de la Prostate avec métastases osseuses et l'hyperparathyroïdisme primitif 31

IV - Conclusions 39

V - Tableaux récapitulatifs des dosages biologiques concernant :

- les 53 malades de la Première série,
- les 61 malades de la Deuxième série,
- les troubles du métabolisme phospho-calcique.

VI - Bibliographie

METABOLISME PHOSPHO-CALCIQUE DANS LA MALADIE OSSEUSE DE PAGET

On admet généralement que le premier processus qui apparaît dans la maladie osseuse de Paget est un processus de destruction. Ce processus est ordinairement suivi rapidement d'une vigoureuse réparation avec production de phosphatases alcalines abondantes.

Mais le syndrome biochimique de la maladie de Paget n'est pas limité à l'augmentation des phosphatases alcalines.

Nous étudierons successivement : I. Le syndrome statique minéral et organique. II. Le syndrome dynamique.

I - LE SYNDROME STATIQUE MINERAL ET ORGANIQUE

A - Le syndrome minéral

1 - La calcémie

Elle est habituellement normale dans la maladie de Paget.

Elle atteint :

- 99 mg en moyenne chez 11 malades étudiés par LICHTWITZ et de SEZE (42).
- 106 mg en moyenne chez 115 malades étudiés par WOODARD (81).

Dans nos observations*, la calcémie atteint :

---

* Pour établir nos calculs de moyenne, nous prenons un seul chiffre par malade, le chiffre moyen lorsqu'il existe plusieurs examens successifs.

109 mg en moyenne chez 36 malades (48 dosages) dans la première série. Sept calcémies sont supérieures ou égales à 110 mg (obs 4,5, 17, 19, 21, 33, 41) : 122, 110, 116, 118, 110, 118, 116 mg/litre.
95,4 mg en moyenne chez 34 malades (68 dosages) dans la seconde série. Trois malades ont des calcémies supérieures à 110 mg (obs. 5, 51, 55) : 116, 157, 123 mg/l.

WOODARD (81) remarque que, si le taux moyen du calcium ionisé du sérum des pagétiques (taux moyen : 48 mg chez 84 malades ne diffère pas de manière significative de celui du sérum des sujets normaux, ce taux est plus variable chez les pagétiques. Ainsi, chez 84 malades, 3 avaient des chiffres supérieurs aux chiffres normaux, 5 des chiffres inférieurs aux chiffres normaux.

Nos observations ne comportent qu'un seul dosage du calcium ionisé, chez M. LAC ... Maurice (obs 58), qui est à 41 mg, soit 44,5 % du calcium total. (Méthode de Fanconi et Rose. Normale 58,8 à 65,1 mg par litre) (20).

2 - La phosphorémie est :

Chez 11 malades de LICHTWITZ et de SEZE 5 fois légèrement augmentée entre 40 et 46 mg ; 6 fois normale.

Chez 159 malades de WOODARD de 36 mg. (valeur moyenne).

Dans nos observations :

La première série comporte 44 dosages chez 41 malades : la valeur moyenne est de 39 mg. par litre. Une phosphorémie est inférieure à 25 mg. par litre (obs. n°4) : 11,4 mg par litre.

La seconde série comporte 65 dosages chez 24 malades. La valeur moyenne est de 36 mg. par litre. Cinq phosphorémies sont inférieures à 25 mg. (obs. n° 3, 5, 44, 55, 58) : 20, 22, 24, 23,23 mg par litre.

3 - La calciurie : est presque toujours modifiée.

Chez les 11 malades étudiés par LICHTWITZ et de SEZE (42), 8 fois elle est nettement augmentée, entre 227 et 456, en moyenne 238 mg. par 24 heures.

Chez 8 malades de POILLEUX et SLUCZEWSKI (64) atteints de Paget très étendu, la calciurie est augmentée chez 5 malades, normale chez 2 malades, diminuée chez 1 malade.

Dans nos observations, 33 dosages de la calciurie ont été faits chez 17 malades appartenant à la 2ème série :

La valeur moyenne trouvée est 164 mg. par 24 heures.
6 calciuries sont supérieures à 250 mg par 24 heures, avec comme valeur extrême 388 mg. par 24 heures (obs. n° 30).
7 calciuries sont inférieures à 80 mg. par 24 heures. La valeur la plus faible est 48 mg. par 24 heures. Dans ces cas, comme dans les précédents, la fonction rénale est normale.

Remarque : l'immobilisation d'un malade atteint de maladie osseuse de Paget peut entraîner des modifications biologiques importantes, comme l'ont fait remarquer ALBRIGHT et REIFENSTEIN (2). Le processus ostéolytique continue inchangé, tandis que la formation d'os diminue beaucoup. Le résultat est une hypercalciurie marquée et dans quelques cas une hypercalcémie qui peut atteindre des taux dangereux.

4 - La phosphaturie

Chez 11 malades de LICHTWITZ et de SEZE (42), la phosphaturie est augmentée dans 5 cas (entre 790 et 1250 mg par 24 heures ; normale 5 fois (entre 475 et 700 mg) ; basse, à 360 mg, chez un malade porteur d'une petite insuffisance rénale.

La phosphaturie a été dosée 32 fois chez 10 malades appartenant à la 2ème série de nos malades.

La valeur moyenne trouvée est de 893 mg par 24 heures.

17 fois, la phosphaturie est supérieure à 800 mg par 24 heures, avec pour valeur maxima 1700 mg (obs. n° 58, 2ème série).

B - Le syndrome organique

1 - Les phosphatases alcalines.

2 - Les phosphatases acides.

1 - Les phosphatases alcalines

Vers 1930-1936, de nombreuses publications montraient que les phosphatases alcalines étaient presque toujours élevées dans la maladie de Paget, qu'elles atteignaient quelquefois 20 Unités BODANSKY (U.B.) et plus et que leur degré d'élévation était grossièrement proportionnel au degré de développement de la maladie osseuse.

L'étude de WOODARD (81), parue en 1959, à laquelle nous empruntons l'essentiel de ce chapitre, porte sur 169 malades, observés pendant 22 ans ; 144 sont des porteurs de maladie de Paget non compliquée ; 81, soit 56 %, sont des hommes ; la moyenne d'âge pour toute série est de 58 ans, avec un échelonnement de 26 à 82 ans.

L'auteur étudie d'abord les relations entre, d'une part, les phosphatases alcalines du sérum, et d'autre part l'activité, l'extension du processus pagétique, l'âge, le sexe, le moment du premier examen ; et enfin, les changements avec le temps des phosphatases alcalines.

a - Relations des phosphatases alcalines avec l'activité et l'extension de la maladie.

On admet généralement que le degré d'élévation des phosphatases alcalines du sérum fournit une indication sur l'activité et l'extension du processus pagétique.

La valeur des phosphatases alcalines du sérum durant un temps déterminé dépend des valeurs additionnées des sources extra-osseuses, du taux de l'enzyme excrété ou inactivé, de l'os normal et de l'os pagétique.

La contribution de l'os normal et des sources extra-osseuses varie normalement dans des limites étroites et bien définies.

La contribution aux phosphatases alcalines du processus pagétique dépend de la quantité d'os atteint, du taux de production de l'enzyme par cet os, et de son taux de fuite dans la circulation. Le volume d'os atteint peut être facilement jugé par la radiographie. Le taux de fuite de l'enzyme dans le sang est inconnu. L'auteur a cherché à étudier ce deuxième terme.

1 - Phosphatases alcalines et activité microscopique (mesure des ostéoblastes, des cellules géantes, de l'importance du tissu ostéoïde).

Dans les trois cas de maladie de Paget étudiés, il n'y avait pas de corrélation entre l'abondance des ostéoblastes et les phosphatases alcalines du sérum. L'hypothèse selon laquelle le degré d'élévation des phosphatases alcalines du sérum est une indication de l'activité du processus pagétique n'a été ni confirmée ni infirmée.

2 - Phosphatases alcalines et extension de la maladie.

Les chiffres initiaux de phosphatases alcalines chez les 144 malades atteints de maladie de Paget non compliquée se répartissent ainsi : la valeur la plus élevée est 267 Unités Bodansky pour 100 ml. 25 malades, soit 17 %, ont 60 U.B. et plus. Cinq malades ont des valeurs égales ou au-dessous de la limite supérieure normale de 5 U.B. La valeur moyenne est de 23,3 U.B. pour 100 ml.

La comparaison entre le chiffre des phosphatases alcalines et l'extension de la maladie est faite chez les malades dont le squelette a été radiographié en entier.

Chez 13 malades, dont on connaît l'état clinique, le chiffre des phosphatases alcalines est de 7 U.B. pour 100 ml. Chez 7 d'entr'eux, les lésions sont discrètes, solitaires. Quatre malades ont des modifications typiques de deux os ou plus. Deux malades sont porteurs de lésions étendues mais stabilisées. Aucun de ces malades ne se plaint de symptômes importants.

Onze malades ont des lésions osseuses de la même extension que précédemment, mais leurs chiffres de phosphatases alcalines sont supérieurs à 17 U.B. pour 100 ml. Ainsi, tous les malades qui ont des phosphatases alcalines peu ou pas élevées sont porteurs de lésions soit peu étendues, soit stabilisées cliniquement. Par contre, certains malades qui ont des lésions osseuses modérément étendues ont une substantielle élévation des phosphatases alcalines.

Dix-neuf malades, porteurs de lésions osseuses importantes ont des phosphatases alcalines, de seulement 12 à 46 U.B., avec une valeur moyenne de 32 U.B. Ainsi, tandis que tous les malades avec chiffre de phosphatases alcalines très élevé ont une maladie osseuse étendue, certains malades porteurs d'une maladie étendue ont seulement une élévation modérée des phosphatases alcalines.

L'auteur conclut que ces résultats renforcent l'idée que les phosphatases alcalines sont l'indice exact, à la fois de l'activité et de l'extension du processus pagétique, mais qu'elles ne sont pas le reflet de chacun des deux facteurs pris séparément.

b - L'étude des relations des phosphatases alcalines avec l'âge, le sexe, l'année à laquelle les malades ont été examinés pour la première fois suggère à WOODARD les remarques suivantes.

Les malades les plus jeunes ont des taux moyens de phosphatases alcalines plus bas que les malades plus âgés, mais il est surprenant que les différences ne soient pas plus grandes. Cela signifie que le processus tend à progresser plus rapidement chez le sujet jeune, et qu'il atteint une proportion plus grande du squelette lorsqu'il apparaît plus tôt dans la vie.

Les phosphatases alcalines sont légèrement plus élevées chez les femmes (81 malades du sexe masculin : taux moyen des phosphatases alcalines : 21 U.B. pour 100 ml ; 63 malades du sexe féminin : taux moyen : 24 U.B. pour 100 ml.). La différence d'âge (elles sont en moyenne 2,5 années plus âgées que les hommes dans cette série) semble insuffisante pour expliquer ce fait.

L'auteur observe, sans commentaire, que les phosphatases alcalines sont trouvées plus élevées chez les malades qui ont été examinés pour la première fois de 1935 à 1947, que chez ceux vus pour la première fois de 1945 à 1957.

c - Changements avec le temps des phosphatases alcalines du sérum

Les phosphatases alcalines tendent à s'élever avec le temps chez la majorité des malades. De plus, le taux d'élévation et la tendance à la stabilisation pendant quelques années sont des caractéristiques de chaque malade.

L'élévation peut être masquée temporairement par des fluctuations à bascule sur une période de quelques jours et des fluctuations cycliques sur des périodes de 3 à 6 ans.

Dans un cas rapporté, l'élévation des phosphatases alcalines s'est faite avant la découverte des altérations osseuses par la radiographie.

Une élévation rapide à des valeurs très élevées des phosphatases alcalines peut s'expliquer de deux façons : elle peut n'être qu'une partie d'un

cycle et elle est alors suivie, après 2 ou 3 ans, d'un déclin également rapide ; elle peut être le signe préludant au développement foudroyant d'un sarcome ostéogénique. Mais le sarcome peut aussi se développer chez des malades ayant seulement une élévation faible ou modérée des phosphatases alcalines.

Lorsqu'on trouve une élévation légère ou modérée des phosphatases alcalines chez des malades porteurs d'altérations pagétiques typiques d'un volume déjà important, les chiffres de phosphatases alcalines peuvent s'élever un peu, mais il est rare qu'ils atteignent des taux élevés, même après dix ans d'évolution.

Une maladie aiguë, même sans immobilisation, peut entraîner une chute précipitée des phosphatases alcalines du sérum.

Nos observations.

Nos observations sont, dans l'ensemble, en accord avec les remarques de WOODARD, particulièrement en ce qui concerne l'extension de la maladie, l'âge, le sexe, le moment du premier examen.

Dans la première série de malades, vus avant 1953 : 63 dosages de phosphatases alcalines faits chez 50 malades donnent un taux moyen de 28,5 U.B. pour 100 ml. Le chiffre le plus élevé est 150 U.B. On trouve 28 dosages supérieurs à 30 U.B. et 14 inférieurs à 7 U.B.

Dans la 2ème série de malades, vus avant et après 1953 : 72 dosages de phosphatases alcalines chez 57 malades donnent un taux moyen de 19,2 U.B. pour 100 ml. Le chiffre le plus élevé est 131 U.B. Il y a 11 dosages supérieurs à 30 U.B. et 26 dosages inférieurs à 7 U.B.

2 - Les phosphatases acides

Elles peuvent être légèrement élevées dans la maladie de Paget.

On trouve dans nos observations les chiffres suivants :

Dans la première série de malades, valeur moyenne de 4,5 Unités Plumel (13 dosages). Trois fois les phosphatases acides sont égales à 7 U.P.

Dans la 2ème série de malades, valeur moyenne de 6,3 U.P. (54 dosages, chez 42 malades). 11 fois les phosphatases acides sont supérieures

à 7 U.P. La valeur maxima est 23 U.P. (obs. n° 23)

II - LE SYNDROME DYNAMIQUE

Il a été particulièrement étudié par LICHTWITZ, de SEZE, HIOCO, BORDIER, PARLIER, auxquels nous empruntons l'essentiel de ce chapitre (42 et 43).

La maladie de Paget appartient au groupe des ostéopathies par hyperostéolyse accompagnées d'hyperostéoïdose.

La méthode d'exploration préconisée par ces auteurs comporte trois temps ; il faut :

1) d'abord identifier l'ostéolyse

2) ensuite juger l'ostéoïdose

3) enfin, apprécier le comportement de l'os, de l'intestin et du rein.

1 - L'identification et la mesure de l'hyperostéolyse

a - Dans certains cas, l'hyperostéolyse peut être soupçonnée grâce à la radiographie et la biochimie. Sur les radiographies, on note des pertes de substance, un aspect pagétoïde, ou une déminéralisation du crâne. L'existence d'une calcémie supérieure à 110 mg fait soupçonner l'hyperostéolyse, mais beaucoup plus souvent, la radiographie montre une déminéralisation légère, et la calcémie est normale. Seule existe une hypercalciurie.

b - En fait, on identifie l'ostéolyse grâce au test au phytate .

La technique est la suivante : on fait ingérer 6 g de phytate de Na par 24 heures en trois prises de 2 g pendant trois jours. On pratique une analyse comparative de la calciurie des 24 heures, avant l'épreuve et pendant les deuxième et troisième jours de l'épreuve en retenant le chiffre le plus bas.

Le phytate bloque l'absorption intestinale de calcium. Si la calciurie est en grande partie exogène, elle s'effondre, réduite à sa seule fraction endogène, d'origine osseuse. Cette épreuve donne une estimation approximative de l'ostéolyse.

Chez 9 malades atteints de maladie de Paget étudiés par LICHTWITZ et de SEZE, la réponse est de type ostéolyse. C'est à dire que la calciurie n'a baissé que très légèrement. La réduction de la calciurie a été en moyenne de 15 %. Dans plusieurs cas, il n'y a eu aucune diminution. On a même constaté des augmentations paradoxales.

Ce test permet de séparer ostéoporoses (où la calciurie s'effondre dans une proportion de 80 % dans la majorité des cas) et hyperostéolyses (où la réduction n'excède pas 50 %).

Mais à l'intérieur du groupe des hyperostéolyses, le test doit être interprêté. Il se montre très différent selon qu'il s'agit de maladie de Paget et d'hyperparathyroïdie, où la calciurie n'est que très peu réduite ; de myélome, où la réduction est de l'ordre de 40 - 50 % ; de cancers secondaires, où les réponses sont intermédiaires.

Nos observations ne comportent qu'un seul test au phytate, effectué chez M. LAC... (obs. n° 58, 2ème série), 80 ans, dont la maladie de Paget était généralisée. 3 calciuries faites avant le test étaient à 97, 48, 238 mg. par 24 heures. Les résultats du test sont les suivants :

1 - Avant l'épreuve : calciurie de 36 mg par 24 heures.

2 - 2ème jour de l'épreuve : calciurie de 48 mg par 24 heures.

3 - 3ème jour de l'épreuve : calciurie de 48 mg par 24 heures.

La calciurie, basse au départ, a augmenté paradoxalement au cours de l'épreuve.

2 - La mesure de l'ostéoïdose

Elle est faite par le test au calciférol, l'hyper-calciurie provoquée et le test à la cortisone.

a - L'épreuve à la vitamine D 2 dans la maladie de Paget

Technique : le calcium et le phosphore ayant été dosés dans le sang et les urines les deux jours précédant l'épreuve, on fait ingérer au malade, deux jours de suite, 15 mg de calciférol. Le calcium et le phosphore sont dosés cinq à six jours plus tard. Normalement, la calciurie de 24 heures s'élève de 50 à 100 mg, mais seulement pendant quelques jours.

Alors que l'administration de 30 mg de vitamine D 2 augmente la calciurie dans l'ostéoporose et ne la modifie pas dans l'ostéomalacie, chez le pagétique, il se produit une légère élévation du calcium urinaire, plus rarement une réduction.

Cette épreuve, effectuée chez 22 malades par LICHTWITZ, de SEZE et collaborateurs, a donné les résultats suivants (42) :

Epreuve standard : 11 réponses de type hyperostéoïdose ; 6 réponses de type hypo-ostéoïdose ; 5 réponses de type intermédiaire.

Epreuve prolongée : quelquefois la calciurie ne s'accroît nettement qu'après l'absorption de quantité importante de vitamine D 2. Après 60, 90, 120 mg, la calciurie s'élève nettement chez 5 sujets, discrètement chez 8 sujets. Le phosphore sérique augmente souvent également, mais légèrement, de 6 à 10 mg, donc beaucoup moins que dans l'ostéomalacie.

Quatre de nos observations (n° 29, 31, 32, 52) comportent une épreuve standard à la vitamine D 2 ; dans ces 4 cas, il y a eu réduction de la calciurie. La calciurie des 24 heures passe :

- dans l'observation 29, de 256 mg à 148 mg,
- dans l'observation 31, de 78 mg à 75 mg,
- dans l'observation 32, de 228 mg à 137 mg,
- dans l'observation 52, de 280 mg à 206 mg.

Dans ces 4 cas, il y a donc réduction de la calciurie des 24 heures.

b - L'hypercalciurie provoquée dans la maladie de Paget

La technique adoptée est celle proposée par LICHTWITZ. On injecte par voie intraveineuse 175 mg de calcium. Puis on dose le calcium dans les urines émises dans les 9 heures consécutives et on compare avec le calcium éliminé dans les urines de la veille aux mêmes heures. Normalement, l'élimination porte sur 20 à 30 % du calcium injecté.

Résultats de LICHTWITZ (43) chez 9 malades atteints de Paget : 5 fois on retrouve entre 20 et 30 % du calcium injecté ; 1 fois, 8,5 % ; 3 fois la calciurie n'augmente pas. Le plus souvent, la réponse est de type intermédiaire, c'est-à-dire que la calciurie augmente entre 15 et 25 %.

Les auteurs insistent sur le rôle des réactions ostéoblastiques :

"un os qui est le siège d'une intense désagrégation peut dans le même temps fixer le calcium exogène de manière active" ... "c'est vraisemblablement l'hyperostéoïdose considérable qui explique que, dans le Paget, le calcium détaché de l'os en quantité très élevée ne se retrouve ni dans le sang, ni dans les matières, alors que la calciurie est discrètement majorée" (42).

Nos observations comportent 9 épreuves d'hypercalciurie provoquée (obs. n° 29, 30, 32, 47, 49, 50, 51, 52, 58). Les résultats en sont les suivants : 4 fois on retrouve dans les urines plus de 30 % du calcium injecté : 74 %, 47 %, 41 %, 86 % ; 5 fois l'élimination est inférieure à 30 % : 0 %, 3 %, 19 %, 0 %, 27 %. Donc 2 fois la calciurie, après injection de calcium, est inférieure à celle de la veille.

Une technique simplifiée d'hypercalciurie provoquée a été proposée par ARLET et MOLE (4), et utilisée particulièrement chez des malades pagétiques.

Cette technique est la suivante : le sujet est soumis à un régime pauvre en calcium. On recueille ses urines deux jours de suite entre 9 et 12 heures. Avant le début, le malade vide sa vessie et boit 250 g d'eau. Le deuxième jour, à 9 heures, on lui fait une injection intra-veineuse de 10 cm3 de lévulinate de calcium, ce qui correspond à 131 mg de calcium. Le dosage de calcium est effectué par méthode manganimétrique après précipitation oxalique sur les deux échantillons d'urines de 9 à 13 heures de la veille et du jour de l'injection. On fait la différence entre les deux calciuries.

Résultats de cette méthode :

Chez les sujets normaux (24 tests chez 21 sujets), la calciurie du 2ème jour augmente de 23 à 63 mg, ce qui correspond à une élimination théorique de 17 à 40 % du calcium injecté.

Chez l'ostéomalacique (12 tests chez 7 malades), la différence entre les deux calciuries est inférieure à 20mg, et dans 5 cas inférieure à 10 mg.

En cas d'ostéoporose : les différences observées s'étalent entre 3 et 81 mg, ce qui ne permet pas de conclure.

Dans la maladie de Paget (23 tests chez 20 malades d'âge moyen égal

à 64 ans, 11 femmes et 9 hommes), les résultats sont les suivants : 14 malades sur 20 présentent une différence anormalement basse, inférieure à 20 mg, et même négative dans 7 cas. Chez 6 autres malades, la différence se situe dans les limites de la normale, entre 20 et 30 mg dans 4 cas, entre 30 et 40 mg dans 2 cas.

Les auteurs concluent que, dans 17 des 23 tests, il y avait une avidité anormale du squelette pour le calcium, ou tout au moins une rétention calcique élevée. Dans 7 cas, la calciurie du jour de l'injection était plus basse que celle de la veille ; sur 90 tests pratiqués par eux, cette négativité n'a été retrouvée que dans certains cas d'ostéomalacie et dans un cas de maladie de KAHLER.

En 1958, ces résultats sont confirmés par LIEVRE et CAMUS (49) : quatre fois sur cinq, la réponse, lors de l'hypercalciurie provoquée est très basse.

c - Le test à la cortisone au cours de la maladie de Paget.

Technique. Elle consiste à mesurer les effets de l'ingestion quotidienne de 25 mg de prednisone pendant cinq jours sur la calcémie et la calciurie mesurées avant l'épreuve et les quatrième et cinquième jours de l'épreuve. La calciurie des 24 heures ne se modifie pas chez le sujet normal et chez l'ostéomalacique. Elle augmente assez souvent, mais inconstamment, dans l'ostéoporose.

Ce test effectué chez 8 malades étudiés par LICHTWITZ et de SEZE montre qu'il se produit chez le pagétique une réduction du taux du calcium urinaire.

Cette chute de la calciurie, souvent très sensible, est d'autant plus spectaculaire que le taux du calcium urinaire est primitivement plus élevé. Dans deux cas, on note une baisse de 263 mg et 122 mg pour une calciurie initiale de 387 et 242 mg. De même, on note une baisse de la calcémie de 5 mg environ ("signe très particulier"), de la phosphorémie de 2 à 8 mg, de la phosphaturie de 12 mg en moyenne dans 6 cas sur 8.

Les auteurs concluent que le test à la cortisone est l'exploration la plus utile si l'on veut s'assurer qu'on a affaire à une maladie de Paget,

et que la réduction de la calciurie sous cortisone semble être le signe biochimique le plus démonstratif de la maladie.

Ils remarquent que cette réduction de la calciurie est passagère, ne persistant le plus souvent que 5 à 6 jours, même si on continue à administrer la cortisone.

Les effets de l'A.C.T.H. et de la cortisone ont été utilisés en thérapeutique par ALBRIGHT et HENNEMAN (3) qui, chez trois malades, constataient une baisse rapide de la calciurie ; celle-ci augmentait après 6 jours, puis baissait de nouveau, quand la cortisone était arrêtée.

Nos observations ne comportent qu'un seul test à la Prednisone (obs. n° 52, 2ème série). Ce test permet d'observer non pas une réduction, mais une augmentation de la calciurie (198 mg par 24 heures au départ, 477 mg par 24 heures le 4ème jour). Mais il faut noter que ce malade portait des lésions pagétiques limitées aux deux genoux et qu'il avait par contre une ostéoporose importante. Or la cortisone aggrave la fuite calcique chez les ostéoporotiques (42).

A ce stade de l'exploration biologique phospho-calcique des sujets atteints de maladie de Paget, il semble qu'on puisse, comme le suggèrent LICHTWITZ, de SEZE et leur collaborateurs individualiser, une formule biologique dans l'ensemble assez caractéristique (43)

α - Le syndrome statique comporte : une calcémie habituellement normale ; une phosphorémie souvent légèrement augmentée ; une calciurie souvent augmentée, parfois normale, quelquefois diminuée ; une phosphaturie souvent élevée ; une clearance de phosphore modérément augmentée.

Lorsque la calciurie est élevée, ce syndrome se rapproche de celui de l'ostéoporose, mais l'augmentation des phosphatases alcalines montre qu'il ne s'agit pas d'une hypo-ostéoblastose.

Lorsque la calciurie est à la limite inférieure de la normale, la formule est proche de celle de l'ostéomalacie. Mais la calcémie normale et la légère élévation du phosphore sanguin infirment ce diagnostic.

β - Le syndrome dynamique comporte : une réduction de la calciurie des 24 heures, faible ou même nulle par le phytate ; une élévation légère ou même quelquefois une réduction de la calciurie après administra-

tion de 30 mg de vitamine D 2 ; une élévation habituellement faible de la calciurie (non vérifiée dans 4 de nos 9 cas) lors de l'hypercalciurie provoquée.

Cette formule biologique est le reflet d'une maladie qui paraît faite de l'exaltation de deux processus opposés : l'un, d'ostéolyse, avec dispersion du calcium endogène, d'où hypercalciurie et hyperphosphaturie ; l'autre d'hyperostéoblastose aiguë avec édification désordonnée du tissu ostéoïde, d'où fixation du calcium perfusé et accroissement discret de la calciurie après vitamine D 2.

L'interprétation de cette formule peut être rendue difficile par le fait qu'à certaines périodes les deux processus peuvent coexister. Des méthodes récentes plus fines et plus précises ont permis des progrès dans la connaissance de ces processus.

3 - Appréciation du comportement de l'os, de l'intestin et du rein .

Cette appréciation peut être faite grâce aux bilans statiques et dynamiques et aux isotopes radio-actifs.

1) La méthode des bilans : Les résultats chez un malade atteint de maladie de Paget étudié par LICHTWITZ, de SEZE et leurs collaborateurs sont les suivants :

Le bilan statique est négatif. Le bilan dynamique montre la remarquable aptitude de l'os pagétique à fixer le calcium exogène sous perfusion calcique ; le bilan reste négatif sous cortisone, en dépit d'une réduction considérable de la calciurie, car il y a en contrepartie augmentation du calcium intestinal et meilleure fixation osseuse ; enfin, sous perfusion calcique et administration de cortisone, il y a réduction du calcium fécal et du calcium urinaire.

2) L'emploi des isotopes radio-actifs dans la maladie de Paget.

Le principe de l'emploi de traceurs radio-actifs est séduisant pour étudier la physiologie de l'os et suivre les transformations pathologiques.

Les atomes radio-actifs manifestent leur présence par l'émission de rayonnements. Ceux-ci sont captés par des appareils électroniques (compteur Geiger-Muller, sondes à scintillations). L'enregistrement des signaux est

proportionnel à la quantité d'isotopes présente au sein du tissu étudié.

Depuis quelques années, on utilise en pathologie osseuse plusieurs isotopes radio-actifs : le gallium, le strontium, le calcium.

1 - Le gallium : il en existe deux isotopes :

Le gallium 72 est pris per os, mais une partie est éliminée dans les selles. La brièveté de sa période (14 heures) rend impossible une étude prolongée du métabolisme de la lésion osseuse.

C'est pourquoi on lui a préféré le gallium 67, qui s'administre par voie intra-veineuse et se fixe en quasi-totalité sur le squelette. De plus, il a une période plus longue (72 heures), qui permet des mesures de fixation plus tardives.

Dans une étude portant sur 120 malades atteints d'ostéopathies diverses, COSTE, LAYANI et leurs collaborateurs ont utilisé le gallium 72 et 67, chacun dans la moitié des cas (12). Le test au gallium radio-actif est particulièrement significatif dans la maladie de Paget. En effet, on trouve une hyperfixation dans 19 cas sur 20.

Dans les 3/4 des cas, la réponse s'est montrée à peu près identique: l'hyperfixation est franche, homogène, portant sur tous les segments radiologiquement atteints, débordant même sur des zônes apparemment indemnes à la radiographie.

Les taux de fixation sont spécialement élevés : habituellement de plus 100 % à 200 %, atteignant plus de 300 % et 500 % dans certains Paget céphaliques.

4 fois la fixation n'est que légèrement accrue, entre plus 25 % et plus 50 %. Il s'agit dans deux cas de formes localisées et dans deux cas de formes diffuses.

1 seule fois sur 20, la fixation est hétérogène.

Mais cette méthode a des limites : on ne peut tenir compte ni de la durée d'élimination, ni de la concentration à certaines périodes ; des causes d'erreurs sont possibles, en particulier avec certaines ostéites qui entraînent quelquefois une hyperfixation intense, précoce et labile ; surtout on peut reprocher aux sels de Gallium de ne pas avoir le même métabolisme que le Calcium.

C'est pourquoi on a préconisé l'emploi d'autres isotopes dont le comportement osseux est superposable à celui du Calcium : le Strontium et surtout le Calcium lui-même.

2 - Le Strontium 85 (13) (15) (16) (25) (69) (78)

Le métabolisme du Strontium 85, chez le sujet normal, comporte : une épuration sanguine rapide ; une élimination urinaire de 20 % à la vingt-quatrième heure, de 50 % au bout d'une semaine, mode préférentiel d'excrétion du Strontium et une fixation osseuse importante (le squelette capte les trois quarts du strontium retenu par l'organisme) qui est fonction de l'activité ostéogénique.

L'administration de Strontium 85 a des malades atteints de maladie de Paget donne lieu à : une rétention sanguine peu importante ; une excrétion urinaire très faible (10 % en 3 jours, au lieu de 35 %) ; une concentration osseuse très précoce et très élevée, atteignant 3 à 10 fois les chiffres normaux. L'os pagétique a donc pour le strontium 85 une affinité considérable.

Mais sa longue période (63 jours) en limite l'emploi.

3 - Le Calcium 45 et 47 (16) (23) (26) (68) (78)

Avec ces deux isotopes, on dispose d'une méthode d'analyse qui permet de mesurer l'intensité des phénomènes tissulaires dont les variations sont indécelables par les seuls dosages de la calcémie et de la calciurie.

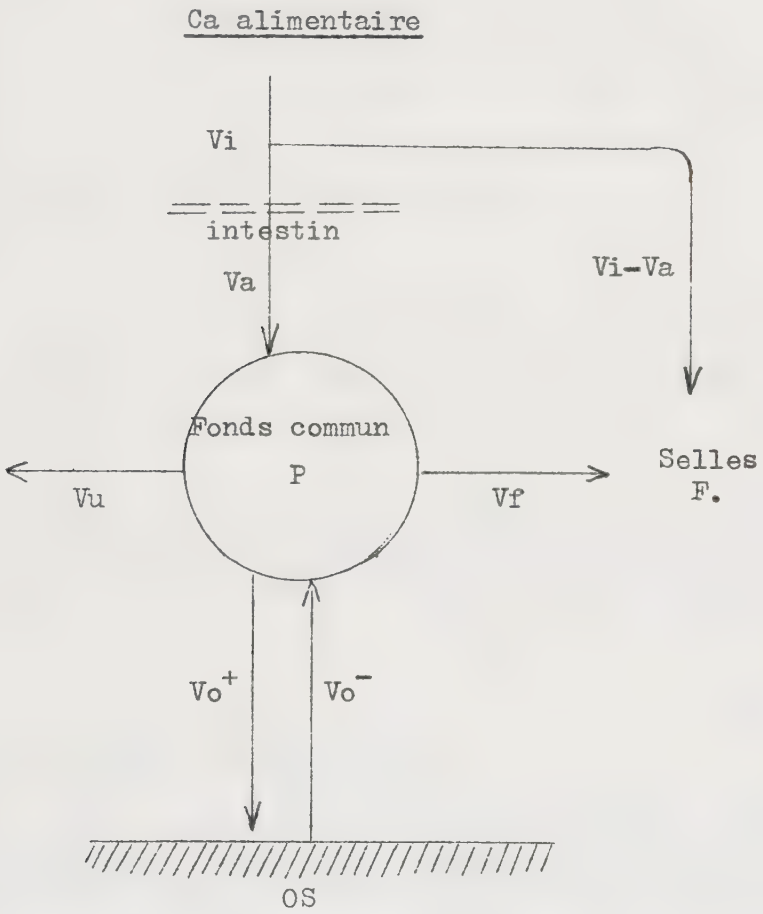
Le Calcium 45 est très précieux par les renseignements très complets qu'il fournit sur le métabolisme du Calcium, mais il est impossible de détecter ses particules béta par mesure externe, ce qui le rend impropre aux applications diagnostiques de localisation (26).

Le Calcium 47 a plusieurs avantages : son électivité pour le tissu osseux ; son absence de toxicité ; sa courte période (4,6 jours) et le repérage facile in vivo, par mesure externe de son rayonnement gamma, mais il a des applications différentes.

L'épreuve au Calcium radio-actif consiste dans l'injection intraveineuse d'une quantité très faible de Calcium marqué et dans l'étude de la décroissance de la radioactivité sanguine pendant une dizaine de jours. On

mesure simultanément la radio-activité des urines et des fèces, et par voie chimique le calcium de la ration alimentaire, du sang, des urines et des fèces (54).

L'ensemble de ces mesures permet de déterminer les constantes représentées sur le schéma du métabolisme du calcium chez l'homme, proposé par Milhaud et Aubert (54) (56).



- P ou fonds commun : représente le calcium de l'organisme rapidement échangeable avec le calcium sanguin ; environ 7 g sur le kilog de calcium de l'organisme entier.
- Vu : la vitesse d'élimination urinaire, soit 150 à 250 mg par 24 heures.
- Vf : la vitesse d'élimination fécale ou calcium fécal excrété par l'intestin, soit 100 à 150 mg par 24 heures.

- Vo^+ : la vitesse de fixation du calcium sur l'os, soit 900 à 1000 mg par 24 heures.
- Vo^- : la vitesse de sortie du calcium de l'os, soit 900 à 1000 mg par 24 heures.
- Vt : la vitesse de l'ensemble des sorties du pool (Vu + Vf + Vo^+), soit environ 1300 mg par 24 heures.
- Vi : le calcium alimentaire ingéré, soit 900-1000 mg par 24 heures.
- F : le calcium fécal total (Vi-Va) + Vf, soit 700-800 mg par 24 heures.
- Va : le calcium absorbé par l'intestin, soit 300 - 400 mg par 24 heures.
- Δ : le bilan normalement équilibré, soit égal à zéro ($Vo^+ - Vo^-$).
- % : le pourcentage de Ca absorbé $\frac{Va}{Vi}$, soit environ 25 à 30 % du calcium ingéré.

TESTS AU CALCIUM 45 CHEZ 9 MALADES (du Dr. LIEVRE) : ces dosages ont été effectués par MM. Milhaud, Aubert et Bourichon (Service des Isotopes - Institut Pasteur, Paris).

Observation n° 53 - M. PAO ... Henri 68 ans

En septembre 1961, le sujet se plaint de douleurs au niveau du pied gauche survenant à la marche, qui bientôt s'étendent à la face antéro-externe de la jambe et à la tubérosité antérieure du tibia. En quelques semaines, les douleurs deviennent permanentes obligeant le malade à utiliser une canne. On porte le diagnostic de sciatique gauche, mais en novembre, des radiographies révèlent l'existence de lésions pagétiques importantes.

En décembre 1961, l'examen montre une douleur provoquée vive au niveau de la face antérieure de la cuisse et de la région trochantérienne gauche. Il existe une hypertrophie importante du fémur gauche. La hanche gauche est limitée dans son abduction et son extension.

L'examen radiographique note une hypertrophie importante du fémur gauche avec épaississement de la corticale ; une condensation de l'aile iliaque droite, un épaississement de la voûte crânienne.

En janvier 1962, une image ostéolytique apparaît à la partie supérieure du fémur. Il se produit une fracture spontanée à ce niveau.

La ponction-biopsie du fémur, faite en janvier 1962 montre un aspect "qui répond à celui de la maladie de Paget". En mars 1962 l'aspect microscopique est celui d'un sarcome ostéolytique.

Le laboratoire donne les résultats suivants : calcémie = 97, 99, 97 mg ; phosphorémie = 36, 36, 35 mg ; phosphatases alcalines = 1,4 puis 2,6 U.B. ; phosphatases acides = 2 puis 6,2 U.P. La V.S. est à 30-65 mm puis à 50-75 mm.

Le malade meurt le 24 avril 1962.

Observation n° 54 - Mme LER ... Germaine, 53 ans

La malade consulte le Dr. LIEVRE pour des douleurs de la hanche droite et des céphalées.

Il existe une maladie de Paget étendue, frappant le bassin, les deux fémurs, le rachis lombaire (avec écrasement de L_1). Il y a protusion acétabulaire de la hanche droite. On note une ostéoporose circonscrite du crâne.

Le laboratoire donne les résultats suivants : calcémie = 93, 97 mg ; phosphorémie = 37, 37,5 mg ; phosphatases alcalines = 20 U.B., puis 10 U.B. ; calciurie = 104 mg par 24 heures ; urée sanguine = 0,45 g.

Observation n° 55 - Mme LAD ... Marie 58 ans

Observation n° 56 - Mme LAC ... Madeleine 54 ans

La malade consulte le Dr. LIEVRE pour des douleurs lombaires et inguinales droites.

La maladie de Paget touche le bassin, le fémur droit ; un certain nombre de vertèbres dorsales et lombaires (avec aplatissement de D_7, D_{12} et L_3). Il existe une coxopathie pagétique et une ostéoporose circonscrite du crâne.

Le laboratoire donne les résultats suivants : calcémie = 100-100 mg, phosphorémie = 37-38 mg ; phosphatases alcalines = 12-6,7 U.B. ; calciurie = 200 mg par 24 heures ; calcium fécal = 1,06-0,87-0,93 g.

La ponction-biopsie montre un certain degré de déminéralisation et un aspect pagétique des lignes d'apposition péri-ostéocytaires.

Observation n° 57 - Mr. DUP ... 57 ans

Le malade consulte le Dr. LIEVRE en juin 1963 pour des douleurs lombaires et des céphalées. Son état général est bon. Il est porteur d'une maladie de Dupuytren bilatéral au stade I.

L'affection touche le crâne, l'aile iliaque gauche, le fémur gauche, la vertèbre D_{12} qui est tassée.

Laboratoire : calcémie = 96-95 mg ; phosphorémie = 30-37 mg ; phosphatases alcalines = 22,2 U.B. ; calciurie = 145, 184, 234, 210 mg par 24 heures ; glycémie = 1,05 ; uricémie = 53-76 mg.

Il faut signaler que ce malade a reçu 3 ampoules de vitadone en novembre 1961 et 3 ampoules d'Auxergyl D_3 à partir d'avril 1962.

Observation n° 58 - Mr. LAC ... Maurice 80 ans

Le malade est admis à Tenon dans le service du Dr. LIEVRE pour amaigrissement, anorexie et constipation tenace. Il est atteint de surdité et d'H.T.A. depuis cinq ans.

C'est le lavement baryté qui révèle l'existence de la maladie de Paget, qui est presque généralisée respectant seulement les extrémités.

Le laboratoire donne les résultats suivants : calcémie = 92*, 79, 89, 89, 86, 82 mg ; phosphorémie = 30, 30, 29, 28, 23 mg ; phosphatases alcalines = 37 U.B. ; phosphatases acides = 11 U.P. ; V.S. = 30, 52 ; urée sanguine = 0,40-0,60 ; glycémie 1,15 ; acide citrique 24 mg ; magnésium sanguin = 21 mg ; cholestérol = 2,45 g ; calcium ionisé*= 41 mg, soit 44,5 % du calcium sanguin ; hypercalciurie provoquée = 1er jour 25 mg, 2ème jour 64 mg, soit 27 % du calcium injecté ; test au phytate = calciurie : avant l'épreuve 36 mg ; 2ème jour 48 mg ; 3ème jour = 48 mg ; clearance du phosphore = 14.

La ponction-biopsie de la crête iliaque (9 avril 1963)(Mme LIEVRE) montre "un os dont la corticale est d'épaisseur très inégale et la spongieuse des travées extrêmement irrégulière ... une moëlle conjonctivo-vasculaire dans laquelle on trouve de nombreux ostéoclastes ... des bordures ostéoïdes discrètes ... un remaniement intense qui aboutit à une condensation importante de la spongieuse ... Il s'agit d'une image d'ostéodystrophie fibreuse de type pagétique à un stade de condensation et d'activité relativement modéré".

Observation n° 59 - Mr. ROU ... Paul 58 ans

Le malade consulte le Dr. LIEVRE en octobre 1963 pour une déformation importante du tibia gauche, apparue depuis 3 ans. Le malade a subi une gastrectomie des 2/3 pour ulcère en 1950.

En décembre 1962, des radiographies montraient une maladie de Paget étendue au tibia gauche, bassin avec coxopathie bilatérale, fémurs droit et gauche, rachis. Le crâne est le siège d'une ostéoporose diffuse. Le tibia droit est indemne.

Le laboratoire montre une calcémie à 92, phosphorémie à 28, des phosphatases alcalines à 6 U.B., acides à 6 U.P.

La ponction-biopsie est très évocatrice de Paget avec remaniement, résorption importants et de nombreux ostéoclastes.

Observation n° 60 - Mr. POI ... 87 ans

Le malade est hospitalisé à Tenon le 25 décembre 1961, dans le service du Dr. LIEVRE, pour des douleurs de l'épaule droite, qui ont débuté deux mois auparavant, et qui sont continues avec paroxysmes nocturnes empêchant le sommeil ; le malade a constaté d'autre part l'apparition progressive depuis 2 ans d'une surdité surtout droite.

La radiographie met en évidence une maladie de Paget importante et diffuse, atteignant en particulier le crâne.

Le laboratoire montre des phosphatases alcalines à 8,5 U.B. ; phosphatases acides à 1,2 - 9,5 - 8,5 U.P. ; l'urée sanguine est à 0,35 - 0,30 ; la V.S. = 18-40.

Le malade est traité par infiltration de novocaïne dans l'épaule droite.

Observation n° 61 - Mme VAP ... 60 ans (Voir p. 36)

La malade consulte le Dr. LIEVRE en février 1963. La maladie touche le crâne, qui est très gros, sphérique, avec des dilatations vasculaires.

Il n'y a aucune autre localisation. La malade est atteinte de surdité progressive depuis quelques années.

Le laboratoire montre : calcémie = 93 mg/litre ; calciurie = 174 mg/24 heures ; phosphorurie = 0,760 g/24 heures ; phosphatases alcalines 16 U.B. phosphatases acides = 14,5 U.P. ; tirée sanguine = 0,30 ; urée urinaire = 20g/litre ; sucre et albumine = 0.

RESULTATS DU TEST AU CALCIUM 45 CHEZ 9 MALADES ATTEINTS DE MALADIE DE PAGET

N°	Nom	P	Vu	Vf	Vo^+	Vo^-	Vt	Vi	F	Va	Δ	%
N		7000	150-250	100	900-1000	900-1000	1300	900-1000	700-800	300-400	0	25-30%
53	PAO..	6100	234	182	959	1268	1375	735	810	107	- 309	14
54	LER..	10300	172	120	4800	4800	5092	945	750	315	0	33
55	LAD..	18015	606	66	5880	5895	6552	961	370	657	- 15	68
56	LAC..	11884	157	237	3867	4024	4261	850	850	257	- 157	27,8
57	Mme DUP..	9515	147	259	3230	3247	3636	962	832	239	- 17	40
58	LAC..	19500	74	244	9357	9220	9675	911	700	455	+ 137	50
59	ROU..	10045	384	55	3130	3075	3569	858	419	494	+ 55	57
60	POI..	9885	83	81	6485	6358	3294	680	470	291	+ 127	43
61	VAP..	11434	195	56	4533	4461	4684	827	560	323	+ 72	39

Les anomalies portent sur P, Vo^+, Vo^-, plus accessoirement sur le %.

L'augmentation de Vo^+ et Vo^-, qui atteint 3, 4, 5, 6, et même 9 fois (obs. 58) les valeurs normales (sauf dans l'obs. 53, où ils sont peu élevés. Ce malade avait une maladie de Paget assez étendue, des phosphatases alcalines à 1,4 et 2,6 U.B. Il est mort d'un sarcome), montre que l'os pagétique a un métabolisme extrêmement élevé. Il faut remarquer que l'accrétion et l'ostéolyse sont sensiblement égales : le bilan Δ est équilibré une fois, positif trois fois, négatif quatre fois.

Quant à l'augmentation de P, elle peut traduire la labilité du calcium de surface du cristal osseux.

L'absorption digestive n'est habituellement pas ou peu modifiée, à la différence de ce qui se passe dans l'hyperparathyroïdisme primitif, où elle est toujours augmentée. Elle atteint 68 % dans l'observation n° 55 ; or, il s'agit d'une malade chez laquelle ce diagnostic a été discuté, et qui a subi une exploration chirurgicale du cou .... Nous y reviendrons.

oOo

AUTRES TROUBLES METABOLIQUES

A - Maladie de Paget et métabolisme glucidique

Dès 1936, MOELHIG insistait sur les perturbations du métabolisme hydrocarboné dans la maladie de Paget (58). En 1946, MOELHIG et ABBOT rapportent les observations de 40 malades atteints de maladie de Paget, chez lesquels ils trouvent 13 fois une histoire familiale de diabète sucré et 35 fois un antécédent familial d'obésité (60). En 1947, ces deux auteurs publient les observations de deux malades atteints de Paget. Tous les deux ont une nette diminution de la tolérance du glucose comme le montre l'hyperglycémie provoquée. Tous les deux ont des antécédents familiaux de diabète sucré. Le premier malade a un père diabétique ; trois frères et une soeur le sont également. Le second malade a un père et une mère diabétiques ;son frère et sa soeur sont pagétiques et ont une courbe d'hyperglycémie de type diabétique (61).

Ces faits ont fait penser que la maladie de Paget avait pour point de départ un trouble du métabolisme glucidique.

En 1949, POILLEUX et SLUCZEWSKI notent l'existence chez 10 malades atteints de maladie de Paget généralisée d'un certain nombre de troubles métaboliques et notamment des troubles du métabolisme glucidique. L'hyperglycémie provoquée donne les résultats suivants : chez 7 malades, la courbe est de type para-diabétique ; chez un malade elle est normale (64).

En 1950, SCHNEEBERG étudie de nouveau le problème de la tolérance du glucose dans la maladie de Paget. Il donne du glucose à 17 malades pagétiques (10 fois par voie intraveineuse, 7 fois par voie orale) et à des sujets du même âge, en bonne santé, sans antécédents. Le test ne diffère pas de manière significative dans les deux groupes (73).

En 1952, ROSENKRANTZ trouve 9 diabétiques chez 111 malades atteints de maladie de Paget (72).

En 1952, SERRE et MIROUZE publient les observations de 6 maladies de Paget apparues chez 2 diabétiques et 4 goutteux connus de longue date. Les auteurs pensent que cette précession signifie subordination (73).

En 1955, MIROUZE rapporte 4 observations de parenté entre ces deux états morbides : diabète sucré et Paget. Chez les 4 malades, le diabète est apparu aux environs de la cinquantaine. Il a précédé de plusieurs années la découverte de la maladie de Paget (de 5, 15, 18 et 20 ans). C'est un diabète bénin, sans acido-cétose, relativement bien toléré, ne nécessitant pas de traitement insulinique. Mais chez les 4 malades il est accompagné de manifestations vasculaires patentes.

Chez ces 4 malades, la maladie de Paget a peu de caractères particuliers. Sa traduction clinique est peu explicite ; elle fait même défaut dans une observation. La maladie est peu étendue dans un cas, moyennement étendue dans un cas et très étendue dans deux cas (57).

Tous ces auteurs soulignent les parentés étroites entre le calcium et le métabolisme hydrocarboné. Le diabète provoque des perturbations du glycogène dont le métabolisme est en grande partie réglé par un mécanisme enzymatique, où phosphorylases et phosphatases jouent un rôle essentiel. En outre, les radicaux sulfhydriles font souvent défaut dans le diabète. Or phosphatases et phosphorylases interviennent dans la calcification enchondrale et les radicaux sulfhydriles dans le métabolisme cartilagineux. On conçoit donc que le diabète puisse modifier la structure osseuse.

Dans nos observations, la glycémie a été dosée dans la première série 11 fois chez 11 malades. La moyenne des glycémies est 1,10 g/litre. Un seul dosage est à la limite de la normale : 1,20 g/litre (obs. n° 48). Chez ce malade (obs. n° 48), la flèche d'hyperglycémie provoquée atteint 2,50 g/litre. Dans l'observation n° 45, la glycémie à 0,90 g/litre chez le malade à jeun atteint 1,60 g/litre lors de l'hyperglycémie provoquée ; elle reste donc dans les limites normales. Dans la seconde série, la glycémie a été dosée 6 fois chez 4 malades. La moyenne générale des glycémies est un peu supérieure à la précédente : 1,16 g/litre. Un seul malade a une glycémie supérieure à 1,20 (obs. n° 14 : 1,81 g/litre et 1,22 g/litre).

B - Troubles du métabolisme protidique et lipidique dans la maladie de Paget

Métabolisme protidique -

En 1949, POILLEUX et SLUCZEWSKI trouvent chez 8 malades atteints de maladie de Paget généralisée des troubles importants du métabolisme des protides (64).

Chez tous les malades sauf un, les protides totaux sont un peu inférieurs à la normale, estiment-ils (69, 66, 59, 65,5, 65,5, 86,5, 74, 63,5 ; valeur moyenne : 68,6). Le taux des globulines est abaissé entre 16 et 21 g./litre, et le rapport SA/SG est anormal, entre 2,2 et 2,6. Un de ces malades, traité par les acides aminés, a vu son état clinique amélioré.

Les auteurs pensent que la rupture nette et profonde de l'équilibre de tous les métabolismes (glucidique, lipidique, hormonaux, de l'isoionie) et d'abord de celui du métabolisme protidique, peut être à l'origine de la maladie de Paget.

Se basant sur des constatations analogues, ROSENKRANTZ (72) émet l'hypothèse que l'ostéose pagétique est peut-être engendrée par l'hypersécrétion d'hormone somatotrope survenant chez les sujets à balance protéique négative (alors que la balance protéique serait positive en cas d'acromégalie (72).

WOODARD (81) a comparé les taux de protéines totales chez les pagétiques et les sujets normaux : chez 156 sujets normaux les protéines totales sont en moyenne de 67,8 g ; chez 84 pagétiques, elles sont en moyenne de 68,4 g. Si la valeur moyenne des protéines totales est à peu près identique chez les pagétiques et les sujets normaux, il y a cependant une différence dans la distribution des valeurs : un seulement des 156 sujets normaux avait un taux en dehors des chiffres habituels (60 à 80 g.), alors que 4 des 84 pagétiques avaient moins de 60 g/litre et 3 plus de 80 g/litre. Mais l'auteur pense que cette variabilité des protéines du sérum des pagétiques était probablement due à la mauvaise nutrition et au mauvais état cardio-vasculaire dont quelques-uns de ces malades souffraient.

Dans nos observations, le dosage de la protidémie n'a été fait que chez deux malades de la deuxième série (obs. n° 28 : protides : 69 g/litre ; sérum-albumine : 28 g., sérum-globuline : 21 g, rapport 1,3 - obs. n° 47 : protides : 67 g/litre).

Les chiffres d'urée sanguine sont notés dans 29 observations de la deuxième série et 41 dosages ont été faits. La valeur moyenne générale trouvée (en utilisant un seul chiffre par malade, chiffre moyen lorsqu'il existe plusieurs dosages chez un même malade) est de 0,40 g/ par litre de sérum. Chez 7 malades, (obs. n° 2, 16, 17, 22, 47, 52, 58), l'urée sanguine est supérieure à 0,50 et atteint 0,65, 0,67, 0,60, 0,65, 0,82, 0,55, 0,60.

Métabolisme lipidique -

Il n'a pas fait l'objet d'étude particulière dans la maladie de Paget. POILLEUX et SLUCZEWSKI (64), rapportant 10 cas de maladie de Paget très étendus, ont obtenu les résultats suivants : 6 fois sur 6 le cholestérol total est augmenté : en moyenne 2,60 g/litre. 4 fois sur 4, il existe une augmentation importante du cholestérol estérifié : 1,88 g/litre et le rapport cholestérol estérifié/cholestérol total est à la limite supérieure de la normale ; mais ces modifications sont peu caractéristiques, compte-tenu de l'âge.

Dans nos observations, le cholestérol total a été dosé chez 7 malades. La moyenne des chiffres trouvés est 2,05 g/litre. La valeur la plus élevée est 2,50 g/litre ; la plus faible : 1,52 g/litre.

C - Troubles hormonaux dans la maladie de Paget

Dans l'étude de POILLEUX et SLUCZEWSKI portant sur 10 malades atteints de Paget très étendu (64), on note que tous les malades du sexe masculin ont une forte augmentation de la folliculine urinaire, allant de 420 à 840 γ. Les malades les plus atteints présentent les chiffres d'élimination urinaire de folliculine les plus élevés. Par contre, les chiffres de 17 céto-stéroïdes étaient à la limite inférieure de la normale, sauf dans deux cas où ils étaient nettement diminués.

Des dosages de stéroïdes ont été faits (par le Pr JAYLE) en 1950 chez 5 malades pagétiques appartenant à la première série. Dans trois cas, les taux de folliculinurie étaient normaux (obs. n° 31 et 47 : 65 γ par 24 heures, 65 γ par 24 heures) (70 γ par 24 heures dans une observation non publiée) ; une fois (obs. n° 4), la folliculinurie était élevée à 250 γ par 24 heures. Dans une observation non publiée (1950), le dosage des 17-cétostéroïdes urinaires et des 11-oxystéroïdes était normal.

D - Troubles ioniques au cours de la maladie de Paget

L'existence de troubles de l'équilibre ionique du sérum a été considéré comme un stigmate important de la maladie de Paget par deux auteurs, POILLEUX et SLUCZEWSKI (64) dans leur étude de 10 cas de maladie de Paget généralisée.

Le trouble le plus net porte sur le magnésium sérique : il a été trouvé nettement diminué chez tous les malades : 11,5, 12, 14,5, 15,8, 15 mg/litre, sauf deux, dont les chiffres de magnésium sérique étaient à la limite inférieure de la normale (16 mg à 23 mg/litre, soit environ 1,5 mEq). Ces résultats n'ont pas été confirmés par des études récentes (celles de MAURICE et HENNEMAN (53) portant sur les modifications biologiques déterminées chez 8 malades atteints de Paget par l'administration d'aspirine : chez 3 malades où les dosages de magnésium sérique ont été effectués avant tout traitement, les chiffres de magnésium sérique sont supérieurs à la normale et atteignent 2 et 2,5 mEq. Ces auteurs ont observé une chute de magnésium urinaire au cours de l'administration d'aspirine, dont ils font un test d'activité du médicament).

Un dosage du magnésium sérique a été fait chez un de nos malades (obs. n° 58, 2ème série) porteur d'une maladie de Paget généralisée et intense. Il était à 21 mg/litre.

Dans l'étude citée plus haut(64), le sodium sérique est augmenté légèrement chez deux malades (3,50 g et 3,57 g), et le potassium est sensiblement augmenté dans deux cas, avec des chiffres atteignant 230 mg.

La vitesse de sédimentation globulaire a été mesurée chez 22 malades de la 2ème série. Nous avons utilisé les chiffres à la première heure lors du premier examen. La valeur moyenne est 22,7 mm. Le chiffre le plus élevé est 110 mm (obs. n° 30). Trois fois la V.S. à la 1ère heure est supérieure à 50 mm. Douze fois, elle est inférieure à 10 mm.

INCIDENCES DES TROUBLES METABOLIQUES SUR LE DIAGNOSTIC DE LA MALADIE DE PAGET AVEC LES METASTASES OSSEUSES DU CANCER DE LA PROSTATE ET L'HYPERPARATHYROIDISME

Maladie de Paget et Cancer de la prostate (48)

Très souvent, la maladie de Paget est localisée, isolée et latente ; c'est souvent une affection urinaire quelconque qui amène à découvrir la maladie. Les métastases osseuses du cancer de la prostate sont très fréquentes dès le moment des premiers troubles.

La symptomatologie des métastases pelviennes ou rachidiennes du cancer de la prostate est souvent plus nette que celle de la maladie de Paget localisée volontiers obscure. En fait, l'étude radiographique est capitale pour le diagnostic. L'épithète "pagétoïde" souvent employé pour désigner l'aspect radiologique de l'une ou l'autre lésion, désigne selon l'auteur qui l'a créée(LIEVRE J.A.) une image radiologique constatée en un territoire localisé, indiscernable de celle de la maladie de Paget, mais paraissant indépendante de l'évolution habituelle de l'ostéite déformante généralisée. Selon le même auteur, la distinction radiologique entre maladie de Paget et cancer de la prostate avec métastases osseuses est d'ordinaire facile. Pourtant des difficultés de diagnostic sont possibles, lorsqu'on se trouve en présence de lésions initiales peu évidentes.

Dans les cas difficiles, le dosage des phosphatases alcalines et acides apporte une aide précieuse pour le diagnostic, à condition de bien interpréter ses résultats.

Le cancer de la prostate, surtout s'il est accompagné de métastases osseuses, détermine une augmentation des phosphatases acides à des taux

franchement pathologiques, supérieurs à 7 U.P. ; augmentation non constante et très variable d'un examen à l'autre. D'autre part, s'il existe des métastases osseuses, les phosphatases alcalines sont également élevées à des taux qui sont habituels dans la maladie de Paget.

La maladie de Paget détermine également une élévation des phosphatases alcalines et acides. Dans notre deuxième série de malades, 11 fois les phosphatases acides sont supérieures à 7 U.P. Dans l'observation n°23, la maladie de Paget touche le bassin, le crâne où il existe une ostéoporose circonscrite. Les phosphatases alcalines sont à 14 U. Bodanski. et les phosphatases acides à 23 U. Plumel. Dans l'observation n° 22, la maladie de Paget touche le bassin, le rachis, le crâne. Les phosphatases alcalines sont à 9 U.B. ; les phosphatases acides à 21 U.P. La prostate est suspecte. Les dosages auraient dû être répétés.

Il est donc capital de faire en même temps un dosage des phosphatases acides et alcalines, au moins dans les cas douteux. Si les deux chifrres sont normaux, l'examen n'est pas interprétable, car cela peut se voir dans les deux maladies ; si les deux chiffres sont nettement élevés, avec une élévation beaucoup plus marquée de la phosphatase alcaline, ils ne le sont pas davantage, mais en suivant les chiffres successifs des phosphatases, on peut voir apparaître une hyperphosphatasémie acide élevée typique du cancer prostatique.

Maladie de Paget et Hyperparathyroïdisme primitif

Nous nous proposons de rapporter les observations, peu nombreuses, de la littérature sur ce sujet et de verser à ce dossier une observation.

Observations de maladie de Paget et d'hyperparathyroïdisme trouvées dans la littérature (2) (27) (31) (36) (38) (62) (70) (71) (82)

LIEVRE J.A., en 1932, décrit les formes pagétoïdes d'hyperparathyroïdisme et montre qu'il existe des ostéites fibreuses sans adénome parathyroïdien, notamment la dysplasie fibreuse (46).

ALBRIGHT et REIFENSTEIN, en 1948, dans leur livre sur les glandes parathyroïdes et les malades de l'os, font mention de quatre cas d'hyperparathyroïdisme compliqués par une maladie de Paget, mais ne donnent pas le détail de leurs observations (2) p. 289.

GUTMAN et PARSONS, en 1938, rapportent 3 cas d'hyperparathyroïdisime simulant ou associés à une maladie de Paget (27).

Leur première observation concerne une femme de 51 ans qui a un long passé de coliques néphrétiques et d'infection urinaire. En 1932, on note un aspect pagétique au niveau de la ligne innominée gauche. En 1935, on découvre un syndrome biochimique typique d'hyperparathyroïdisme. L'exploration chirurgicale du cou en 1936 trouve l'adénome responsable. Un an plus tard, la recalcification du squelette ne permet pas de noter l'image "pagétoïde" constatée quelques années auparavant. Il s'agit, selon les auteurs, d'une observation d'hyperparathyroïdisme simulant dans certains de ses aspects radiologiques la maladie de Paget ; la condensation osseuse pagétoïde semble être dûe à une recalcification localisée en rapport avec une rémission de la maladie.

Leur deuxième observation concerne un cas d'hyperparathyroïdisme très évolué, confirmé par la découverte de l'adénome parathyroïdien, qui lors d'une rémission de la maladie a présenté un aspect radiologique du crâne évocateur de la maladie de Paget. La voûte du crâne est élargie, condensée, mais n'a pas un aspect cotonneux. De plus, dans cette observation les phosphatases alcalines sont restées normales.

La troisième observation des mêmes auteurs, concerne une malade de 48 ans, traitée pour des lésions osseuses du tibia droit pendant 10 ans, considérées comme pagétiques. En 1931, la calcémie est à 109 mg/litre. En 1931, la radiographie du crâne montre de nombreuses opacités mal limitées et une ostéoporose circonscrite de la région occipitale. Elle est "typique de la maladie de Paget". En 1935, on découvre un syndrome biochimique d'hyperparathyroïdisme. Il existe une décalcification diffuse. L'aspect cotonneux de la voute du crâne est très différent de l'ostéoporose granuleuse trouvée d'ordinaire dans l'hyperparathyroïdisme. L'ostéoporose circonscrite est remplacée par un aspect de sclérose osseuse. En 1936, on enlève un adénome parathyroïdien à cellules claires. Huit mois plus tard, les troubles généraux persistent, bien que la calcémie et la phospharémie soient redevenues normales rapidement; surtout les phosphatases alcalines restent aussi élevées qu'avant l'opération (30, 3 UB 2 ans après). (Alors que dans les cas typiques d'hyperparathyroïdisme, elles sont

normales une année après l'intervention). Cette observation est celle de l'association des deux maladies, concluent les auteurs.

Rosen, en 1950, rapporte un cas de maladie de Paget compliqué par un hyperparathyroïdisme (71). Il s'agit d'un homme présentant des lésions pagétiques de la partie supérieure des fémurs, du bassin, des vertèbres lombaires, des côtes et des maxillaires inférieurs, mais il existe des images géodiques dans l'os iliaque et les fémurs, suggestives d'hyperparathyroïdisme et la lamina dura a disparu. Une épulis se développe au cours de l'évolution. La biopsie de la crête iliaque montre des images typiques d'hyperparathyroïdisme ; celle du trochanter, des images de Paget associé. On enlève un adénome développé aux dépens de la parathyroïde inférieure gauche.

ZIMMERMAN, en 1949, rapporte l'observation d'un cas d'hyperparathyroïdisme simulant la maladie de Paget (82). Il s'agit d'une femme de 39 ans, admise à l'hôpital pour insuffisance cardiaque progressive. L'examen radiographique montre l'existence de lésions ostéo-fibreuses du bassin, des côtes, des phalanges des mains et de la partie supérieure du tibia droit. Le crâne est très épaissi et présente un aspect cotonneux, analogue à celui rencontré dans la maladie de Paget. Les examens de laboratoire, faits à deux reprises sont les suivants : Calcémie = 162 - 166 mg/litre. Phospharémie = 18 - 23 mg/litre ; Phosphatases alcalines = 14 - 12,1 U.B. La biopsie d'un côté montre un aspect d'ostéofibrose. On découvre une glande parathyroïde augmentée. C'est un adénome encapsulé, à cellules claires. Les suites opératoires sont normales. La calcémie revient à la normale, mais les phosphatases alcalines restent élevées à 19,3 U.B. Cinq ans plus tard, la malade est revue pour une hémiplégie gauche brutale. Le thorax, le bassin, la voute du crâne, les parties moyennes des fémurs, sont le siège de lésions pagétiques.

LAW, en 1957, publie deux observations d'hyperparathyroïdisme simulant la maladie de Paget (38). La première observation concerne une femme de 49 ans hospitalisée pour une fracture du fémur droit, et qui depuis des années était invalide à cause d'une "maladie de Paget". La malade meurt d'insuffisance rénale. L'autopsie permet de découvrir une tumeur de la parathyroïde droite dans le médiastin supérieur. La deuxième

observation est celle d'une femme de 51 ans, traitée pendant cinq ans pour "maladie de Paget" du fémur droit. La radiographie montre l'existence de grandes lacunes de la partie supérieure du fémur droit, des géodes du fémur gauche, de l'aile iliaque gauche et une déminéralisation diffuse. Le laboratoire confirme le diagnostic d'hyperparathyroïdisme : calcémie = 129 et 142 mg/litre, phospharémie = 19,5 et 20 mg/litre, phosphatases alcalines = 19,5 et 20 U.KA. L'intervention montre un adénome de 3 g, à cellules claires, de la parathyroïde inférieure gauche. Son ablation entraîne la guérison clinique et biologique.

ROCKNEY, en 1959, publie l'observation d'une femme de 78 ans, ayant des antécédents de lithiase rénale bilatérale, opérée en 1942 d'un cancer du sein (70). Elle est admise à l'hôpital pour poussée d'insuffisance cardiaque. Les radiographies montrent une maladie de Paget du crâne et une déminéralisation diffuse du squelette. Au cours de l'hospitalisation, une torpeur progressive s'installe, qui aboutit au coma et à la mort au 39e jour. La calcémie et la phospharémie, qui deux mois avant l'admission étaient à 118 et 33 mg, atteignent 150-140 et 22-28 mg à plusieurs reprises. La calciurie est à 600 - 800 mg/24 heures malgré cela, la clearance du calcium est relativement basse, aux environs de 5 ml. Par contre, la clearance du Phosphore est augmentée nettement à 12 - 12 - 24 ml. A l'autopsie, on découvre trois grosses glandes parathyroïdes normales et un adénome parathyroïdien de la région hilaire du poumon gauche, qui est constitué de cellules oxyphiles prédominantes. Les coupes du crâne sont au microscope celles d'une maladie de Paget. Il n'y a pas de métastases osseuses du cancer du sein.

KOHN et MYERSON, en 1961, publient l'observation d'un homme de 52 ans, qui est hospitalisé pour une fracture du pubis. Le malade n'a pas d'antécédent, mais il se plaint depuis plusieurs mois de polydipsie, constipation, asthénie. Il existe des lésions pagétiques de tout le bassin, et une déminéralisation squelettique diffuse. Les valeurs de la calcémie se situent entre 122 et 137 mg/litre, celles de la phosphorémie entre 19 et 35 mg/litre et huit fois elles sont inférieures à 25 mg. Les phosphatases alcalines sont de 8,8 à 22,7 U. Shinowara. Il faut noter que, dans ce cas, la lamina dura est intacte et qu'il n'y a pas d'élévation de la calciurie (140-160 mg/24 heures). Par contre, deux clearances du phosphore

sont très élevées à 75 et 52 ml par minute. Le test à la cortisone ne modifie pas les chiffres, de la calcémie. La biopsie de la crête iliaque montre un aspect caractéristique de maladie de Paget. On découvre un adénome volumineux, à grandes cellules, au niveau de la parathyroïde inférieure gauche. La malade se rétablit sans incident. La calcémie redevient normale et la clearance du phosphore tombe à 11,9 ml/minute.

Pour la majorité des auteurs cités, l'association Paget et hyperparathyroïdisme doit être regardée comme une coïncidence. ROCKNEY et KOHN soulignent que les deux désordres ont des bases différentes. Les autopsies de malades atteints de Paget n'ont pas montré d'anomalies nettes des glandes parathyroïdes. L'observation rapportée par ROSEN, lui fait penser qu'une maladie de Paget peut se compliquer d'hyperparathyroïdisme. ALBRIGHT pense, à l'inverse que l'existence d'un hyperparathyroïdisme peut prédisposer au développement d'une maladie de Paget. De même, ZIMMERMAN pense que l'hyperparathyroïdisme en guérissant peut prendre l'aspect d'une maladie de Paget.

L'observation de Madame LAD..., Marie, 58 ans (n° 55, deuxième série)

La malade est atteinte d'une maladie de Paget typique et intense, dont le diagnostic a été fait en 1953. Lorsqu'elle est vue en 1961 par le Dr LIEVRE, elle se plaint de difficultés pour marcher, de fatigue, de soif vive ancienne et d'hypoacousie depuis cinq à six ans. Elle n'a pas d'antécédents familial, ni personnel, mis à part un calcul de phosphate et carbonate de calcium de l'uretère droit. Elle est mère de trois enfants.

Les radiographies montrent des images typiques de maladie de Paget, siégeant sur le bassin, les deux fémurs, le sacrum, la 2ème vertèbre lombaire. Aucune image n'évoque l'hyperparathyroïdisme.

Les signes biologiques sont résumés dans le tableau suivant :

	1955	Dec. 60	9/1/62	19/1/62	23/1	2/2/62	3/2/62	4/2/62
Calcémie mg/l	104	120*-119 119 -120	115-123 116		Intervention	109	105	105
P sang mg/l		20 - 26 26 - 28	25 - 32 34			31		
Ph. Alc. U.B.		14	21 - 25					
Calciurie 24 h. mg/l		618 730	555 511	1159				

* Calcémie après traitement par la cortisone

Ainsi les calcémies sont nettement pathologiques. Les phosphorémies sont basses, mise à part la dernière faite la veille du jour de l'intervention. Les calciuries sont toujours élevées.

Les autres explorations biologiques donnent les résultats suivants : l'hypercalciurie provoquée (le 19/1/62) : 1er jour (9-18 h) = 192 mg, 2ème jour : (9 - 18h) (après injection de 20 ml de calcium Sandoz) = 319 mg ; 72 % du calcium injecté a été éliminé. La clearance du phosphore = 2,48 - 4,25 - 18,35 (ce dernier chiffre après l'intervention).

Les protides totaux = 81 g. L'électrophorèse est normale. Les séromucoïdes du sérum (Laboratoire Pr JAYLE) = 73 (normale 20 - 40). Urée sanguine = 0,40 - R.A. = 50 volumes. Le test du calcium 45 (voir tableau) montre une augmentation considérable du fonds commun et une élévation importante de l'absorption intestinale du calcium qui atteint 68 % du calcium ingéré (dans la maladie de Paget, ce pourcentage se situe aux alentours de 30 %).

Le diagnostic fait est celui de coïncidence de maladie de Paget et d'hyperparathyroïdisme.

L'exploration parathyroïdienne est faite, par le Dr CHIGOT, le

23 janvier 1962, de manière complète et approfondie, jusque dans le médiastin supérieur. Tous les fragments ressemblant à une parathyroïde sont examinés. Les parathyroïdes sont normales. L'exploration est négative.

Cette observation reste pour le moment inexpliquée.

oOo

C O N C L U S I O N S

Nous avons donné une revue générale des troubles métaboliques observés dans la maladie osseuse de Paget, à la lumière de II4 observations.

L'élévation du taux des phosphatases alcalines est la modification biologique la plus fréquemment retrouvée, comme il est classique de la dire. Cette élévation se situe aux environs de 20 Unités Bodansky dans nos observations ; elle est parfois considérable (267 U.B.), mais non constante. C'est qu'en effet les phosphatases alcalines sont un indice important à la fois de l'activité et de l'extension du processus pagétique et non de chacun des deux facteurs pris séparément.

Mais le syndrome biochimique de la maladie de Paget n'est pas limité à l'augmentation des phosphatases alcalines. Il y a en effet des troubles du métabolisme phospho-calcique dignes d'intérêt. Les explorations statiques et dynamiques concernant ce métabolisme ont permis à LICHTWITZ, de SEZE et leurs collaborateurs d'individualiser une formule biologique assez caractéristique de la maladie de Paget. Cette formule est la suivante : une calcémie habituellement normale ; une phosphorémie souvent légèrement élevée ; une calciurie habituellement augmentée, signe le plus constant ; une phosphaturie modérément augmentée, avec une clearance du phosphore un peu au-dessus de la normale ; une réduction faible (aux environs de I5 %) ou même nulle de la calciurie par le phytate de sodium, qui signe l'hyperostéolyse ; une élévation faible (aux environs de 20 %) ou même nulle de la calciurie lors de l'épreuve d'hypercalciurie provoquée, témoin de l'hyperostéoblastose ; cette épreuve montre l'appétance excessive du squelette pagétique pour le calcium (LICHTWITZ, ARLET et MOLE, LIEVRE (43) (4) (49). Le test à la cortisone amène une baisse de

la calciurie d'autant plus importante qu'elle était plus élevée au départ. Cette observation, utile sur le plan diagnostique, est intéressante aux points de vue pathogénique et thérapeutique. Nos observations sont dans l'ensemble en accord avec ces remarques.

L'emploi des isotopes radio-actifs, particulièrement du calcium 45, permet de mesurer l'intensité des phénomènes tissulaires dont les variations sont indécelables par les dosages statiques et dynamiques. Nous présentons neuf observations (Dr LIEVRE) de tests au calcium 45 faits chez des pagétiques. Elles montrent que l'os pagétique a un métabolisme extrèmement élevé. L'anabolisme et le catabolisme osseux sont très augmentés, mais sensiblement égaux, le bilan osseux étant à peu près équilibré. L'augmentation importante du fonds commun semble traduire la labilité du calcium de surface du cristal osseux. L'absorption digestive du calcium est normale ou peu modifiée, à l'inverse de ce qu'on observe dans l'hyperparathyroïdie.

Nous passons en revue les autres troubles du métabolisme. Ils sont peu caractéristiques. Les troubles les moins rarement observés restent ceux du métabolisme glucidique, sur lesquels on a beaucoup insisté autour des années 1940 - 1950.

Les phosphatases acides sont le plus souvent modérément élevées dans la maladie de Paget. Mais quelquefois elles sont augmentées de manière importante (23 Unités Plumel dans un cas). Comme les phosphatases alcalines sont habituellement augmentées dans le cancer de la prostate avec métastases osseuses, des erreurs diagnostiques sont possibles, au moins dans les cas rares où l'examen radiologique n'a pu trancher. Dans ces cas douteux, les dosages des phosphatases alcalines et acides doivent être répétés. On voit apparaître l'hyperphosphatasémie considérable typique du cancer prostatique.

Les rapports entre maladie de Paget et hyperparathyroïdisme ont fait l'objet de publications peu nombreuses dans la littérature. Le plus souvent il s'agit d'observations de formes pagétoïdes d'hyperparathyroïdisme. Mais il existe des observations d'hyperparathyroïdisme compliquant la maladie de Paget ou lui succédant, ou simplement associé à la maladie de Paget, selon les hypothèses émises par les auteurs. Nous rapportons l'observation d'une malade atteinte d'une maladie de Paget typique depuis plusieurs années, chez laquelle est apparu un syndrome biochimique complet d'hyperparathyroïdisme. L'absorption digestive du calcium 45 était chez elle considérablement augmentée. L'ex-

ploration chirurgicale du cou a été négative. L'interprétation de cette observation curieuse est encore en discussion.

Ces constatations sur le métabolisme montrent :

I - que les troubles métaboliques sont inconstants, sauf dans les formes diffuses étendues, évolutives,

2 - qu'elles n'autorisent pas à concevoir une altération métabolique extra-osseuse dont les lésions osseuses seraient la conséquence. Il est beaucoup plus vraisemblable que la lésion pagétique est de caractère cellulaire et que les troubles métaboliques en sont la conséquence.

Tableau Récapitulatif des dosages biologiques concernant les malades de la PREMIERE SERIE (Malades du Dr LIEVRE).

n°	nom	s	âge	forme	Ca s mg/l	P s mg/l	Ph. alc U.B.	Ph. ac. U.P.	glycémie
I	GLO	H	69	Tibias			I8		
2	GAU	H	72	Tibias, fémurs ostéop. circonscr.	97	34	28 40		I,I0
3	FOR	H	58	Epaule	I09	35	53	7	
4	GIL	H		ostéoporose circons. gros crâne	I22 I20	II,4	54 76	 2,2	
5	BAR	F	56		II0 98 82	58	 60 I5		I,02
6	DES	H	6I		97	4I			
7	COS	F	59		95	25	I,6		
8	BON	F	62	Tibia, fémur droit		I03	59		
9	BOB	H	50		85	35	3I,5 34,5		
I0	GOW	F	60		98	30	I0		
II	FEL	H	54	Paget héréditaire: mère pagétique et diabétique, oncle mat. pagétique.	83	39	50 56,5		
I2	ETI	H	48		I0I	58	3I	4	
I3	DUM	H			96 I05 87		I3,3 7,1 3,8		
I4	BOU	F	65		98	4I	37		
I5	DEC	F	64	Paget & goître Mère Paget & goître	I09	33	80		I,o9
I6	BAR	F	59		I00	4I	46		

n°	nom.	S	âge	forme	Ca s mg/l	P.s mg/l	Ph. alc. U.B.	Ph. ac. U.P	Glyc.
I7	CRO.	H	65	- - - - - - - - - - -	II6	3I	2I		
I8	COQ.	H	4I	Ostéoporose circonscr.		4I	55		
I9	BAR.	H	53	Ostéoporose circonscr.	95	I40	I2,6		
					II8	I07			
					I00	39	I4		
20	AMB.	H	69		I02	37	5	4	
2I	COD.	H	5I	Leontiasis ossea	I0I	35	40	7	
					I08	4I	49		
					II0	36	27	6	
22	BUR.	F	73	Leontiasis ossea	95	38	32		
23	SCH.	H	59	- - - - - - - - - - -	I03	50	7,6	4	
24	LON.	H	56	- - - - - - - - - - -	78		3,8		
25	PIN.	F	65	Ostéoporose circonscr. Paget probable.	I0I	35	6	5	
26	NAS.	H	63	- - - - - - - - - - -		30	8		
							I5		
27	LUB.	F	54	- - - - - - - - - - -			38		
28	LER.	H	62	Ostéoporose circonscr. Père jambes arquées	93	35	56		
29	JOS.	F	73	- - - - - - - - - - -		37	59		0,9I
30	SAL.	F	46	- - - - - - - - - - -	94	30	4	2	
3I	SUS.	H	56	Paget généralisé	96	32	57,2		
					I04	45	72,7		
32	TAR.	H	5I	Ostéoporose circonscr. Paget post-traumatique	I02	26,4	4I		
33	DOR.	H	4I	Os iliaque.	II8	26	25		
34	DAN	H	67	- - - - - - - - - - -			I4		
35	VAL.	F	66	Paget post traumatique		33	I0		
36	KLI.	H	73	- - - - - - - - - - -	96	30	I5		
					97	26	48		

n°	nom.	S	âge	forme	Ca s mg/l	P. s mg/l	Ph. alc. U.B.	Ph. ac. U.P	Glyc
37	ROY.	H	49	- - - - - - - - - - - -			I50		
38	LAM.	H	67	Important et diffus.	96	33,3	I3,6		
39	ONI.	F	60	Atypique.	I00	47	9	3,3	
40	GAU.	H	67	Etendu	98	30			
4I	ASG.	F	50	ostéoporose circonscr.	I03 II6	28 33	3,6 3,8		
42	FER.	H	63	- - - - - - - - - - - -	I00	29,5	I9	7	0,95
43	THY.	H	66	Très étendu avec écrasement L2.			5	2,2	
44	PET.	H	7I	Os iliaque gauche.			4	4,5	
45	LEC.	H	70	Cranien.	88	32	43		0,90 flêche H.G.P I,60 g
46	MEH.	-	- -	- - - - - - - - - - - - - -	- -	3I	I6		I,I5
47	FON.	-	- -	- - - - - - - - - - - - - -	- -	- -	- -	- - -	I,07
48	HEN.	F	65	Leontiasis ossea			6		I,20 flêche H.G.P 2,50 g
49	DUF.	F		- - - - - - - - - - - -		36	46		
50	CAN.	F	58	- - - - - - - - - - - -		37	I3		0,90
5I	VAL.	F	54	- - - - - - - - - - - -	98	35	2		
52	GAB.	H	70	- - - - - - - - - - - -			8		
53	MAR.	H	54	- - - - - - - - - - - -	99				

Tableau récapitulatif des dosages biologiques concernant les Malades de la DEUXIEME SERIE (Hopital Tenon, Service du Dr LIEVRE)

n°	nom	s.	âge	forme.	Ca s mg/l	P. s mg/l	Ph. alc. U.B.	Ph. ac. U.P.	V.S mm.	Urée s.	Glyc
1.	WAR.	F	69	radius et tibia droits diabète.	93	44	48				
2.	BIG.	F	63	bassin et colonne lombaire Parkinson.	I00	53	26,8		7-I8		0,65
3.	ROZ	H	60	tibia droit, fémur I/3 sup. Asthme tardif.		20	2,2	2	4-I2		0,20
							2	8			0,30
4.	MAR	F	56	os iliaque dt. Signoïdite Cholestérol : I,80					6-I3		0,40
5.	LES.	H	55	os iliaque dt. syphilis sérologique.	II6	22	6	5,6			0,20
6.	SAU.	F	62	bassin et L2							0,40
7.	TIS.	H	66	généralisé. H.T.A.			24,5	4			0,45
8.	ANT.	H	67	bassin - coxopathie Rachis.			7,I	6,2	8-I6		
9.	MIL.	H	64	bassin, rachis (typique) cancer prostate. syphilis sérologique.			5	8	5I-I00		
I0	REN.	F	76	bassin, rachis			I0,4	7			

n°	nom.	s	âge	forme	Ca s mg/l	P s mg/l	ph. alc. U.B.	ph. ac. U.P.	V.S. mm	Urée s.	glyc.
II	VAL.	H	59	Radius & épaule g. Fémurs déformés			4,3	2	4-9		
I2	MAR.	H	65	bassin, fémur et tibia dt. Crâne.			1,5 5	II,6 I	2-8		
I3	FAY.	F	58	ostéop. circonscrite. Leontiasis ossea.	I00	49	I7				
I4	BLU.	H	6I	généralisé. Diabète.			47	8			I,8I I,I6 I,22
I5	BEL.	F	60	femur droit			I5	4,5	22-46		
I6	FER.	H	76	généralisé. décédé mai 6I.	83 84 78	36 36 35	I00	4		0,65 0,70 I,25	
I7	ESP.	H	68	hémi-bassin dt. cholest.2,40			5,7	5,4		0,60	
I8	RAN.	H	59	L3 et L4. Antéced. lithiase rénale.			3,8		6-I3		
I9	BIN.	H	50	Bassin,coxopathie.			II 20	4,8 I,2			
20	LEL.	F	68	Moitié sup. fémur gauche. crâne HTA:i. mitrale.			2,1	5,6		0,35	
2I	GUI.	H	60	Hémi-bassin dt. L4.			I0	6	3-7		
22	DEF.	H	76	Bassin,rachis, crâne, prostate suspecte.			9	2I	56-96	0,55 0,76	
23	CHE.	H	57	bassin coxop. ostéoporose circonscrite.	85	33	I4	23			

n°	nom	s	âge	forme	Ca s mg/l	P s mg/l	Ph. alc. U.B.	Ph. ac. U.P.	V.S. mm	uréc. s.	glyc
24	PET	F	74	Bassin, tête humérale droite, P.C.E. W-R plus					33-70		
25	ACK	F	57	Radius gauche. hypoacousie.			I7 K.A				
26	FAR	F	68	Moitié sup. tibia droit. tuberculose pulm. cholestérol: I,52.	98	35,5	5,4				
27	GUI	H	62	Bassin, L5, fémur g. ostéop. circonscr.			I3,5	8	8-I7		
28	AYR	F	76	Aile iliaque g. ostéomalacie éthylisme. Protides: 69g. SA: 28 SG: 2I Cholestérol: 2,50	90	39	2	4	6-I9	0,35	
29	FOU	H	73	Très étendu	92	4I	26	5		0,30	
				Mère pagétique	92	4I	45,5	8		0,25	
					92	4I					
					93	40					
									II0-		
30	FER	H	50	Fémur droit en crosse. Sp.A (confirmée par tomos)	98	42	I,2		II5	0,20	
					95	4I			65-88		
						42			I7-30		
									7-26		
3I	TAL	F	69	Bassin, moitié sup. fémurs, L3. Ostéomalacie	I03	36			7-I8	0,45	
					99	40					
					97	42					
					99	40					
					I03	49	6,9	I,5			
					I00	5I					
					98	4I					
32	TOU	F	53	Vertèbre en cadre D9. Ostéoporose.	97	37	6	5,6	43-80	0,45	
					99	35			45-68		
					98	35					
						36					
33	BRE	H	66	Etendu.	93	42	45 8	7,4 2			

n°	nom	s	âge	forme	Ca s mg/l	P s mg/l	Ph. alc. U.B.	Ph ac. U.P.	V.S mm.	urée	gly
34	ANC	H	74	Très important. augment.vol.crâne surdité			I3I		26-58		
35	GON	H	62	I/3 sup.tibia dt. avec grosse déminéralisation. Fract.tibia droit. Cholestérol:I,90	9I	38	23 6,7	7			0,40
36	WET	H	75	Très étendu,incurvation tibias. hypoacousie.	I08		6				
37	CHA	H	65	Rachis,bassin. ostéop.circonscr.			29	3			
38	BUR	F	54	Tibia droit.			I4 I7	2,2			
39	DOR	H	4I	Tibia dt,fémur g, aile iliaque g.			I2		5-I5		
40	LEB	F	57	bassin,fémur g, crâne	80	33	I6,2				
4I	DOB	H	45	Bassin,fémurs,L2	93	40	60	3,3	2-5		0,35
42	DEL	H	58	Bassin,coxop.bilatérale	I00	43	I4	4			0,20
43	OBR	H	8I	Bassin,genou dt, crâne	99	36	32	9	I3-38		
44	LAN	H	73	Bassin,L2.			25 I2	2 2,6			0,35
					I05 I04	24	20	8			
45	SCH	H	59	L4.	I00		3 I,3	4 6,4			0,25 0,45
46	DOR	H	50	R.lomb.,sacrum ostéop.circonscr.			43,3				
47	LEC	H	72	Bassin lithiase rénale H.T.A. protides:67g	89	33	9	5	82-II8		0,80 0,85 0,90
48	PIC	F	79	Bassin,r.lomb. Déminéralisation H T A.	88		I,I		23-40		0,30
49	GAR	H	54	Bassin,r. lomb. Ostéop.circonscr. Colique nephr.	60 90	40 35	I8	5,6 I			
50	DES	H	72	Généralisé (sauf mains).Surdité.	89	36	45	I,8			0,25

n°	nom	s	âge	Forme	Ca s mg/l	P s mg/l	Ph. alc. U.B.	Ph. ac. U.P.	V.S. mm.	urée s.	glyc
51	MON	H	57	hémibassin dt.	I57	40	I8,5	3	2-6		
				L4,L5,tête humérale droite.	76		7,4	6,6	3-7	0,20	
52	BUR	H	58	aspect pagétique	93	28	I,7	6,4	5-I4	0,20	I,I5
				des genoux	88	27	2,6	3,2	2-8	0,55	
				ostéoporose	97	29				0,40	
				Parkinson	97	29					
				Cholesterol:I,80	94	32					
§ 53	PAO	H	68	Fémur g.,aile	97	36	I,4	2	30-65		
				iliaque droite.	99	36	2,6	6,2	50-75		
				Crâne.	97	35					
§ 54	LER	F	53	Bassin,fémurs,rachis lombaire	93	37	20			0,45	
					97	37,5	I0				
				Ostéop.circonscr.							
§ 55	LAD	F	58	Bassin,fémurs,sacrum,L2.	I15	25	2I			0,40	
					I23	23	25				
				H.P.P. ??	I16	34					
							voir observation				
§ 56	LAC	F	54	Bassin,r.lombaire	I00	37	I2				
				Fémur droit,coxop.	I00	38	6,7				
				ostéop.circonscr							
§ 57	DUP	H	57	aile iliaque g.,	96	30	22,2				I,05
				fémur gauche	95	37					
				D I2. Crâne							
§ 58	LAC	H	80	Généralisé.Surdité	92[x]	30	37	II	30-	0,40	I,I5
				H.T.A.	79				52	0,60	
				Ca ionisé[x]:4Img	89	30					
				Mg: 2I mg	89	39					
				Acide citrique:24mg	86	3I					
				Cholestérol:2,45	82	23					
§ 59	ROU	H	58	Tibia g,bassin,	92	28	6	6			
				coxop.bilatérale							
				fémurs, rachis.							
§ 60	POI	H	87				8,5	I,2	I8-	0,35	
								9,5	40	0,30	
								8,5			
§ 6I	VAP	F	60	Paget cranien	93	38	I6	I4,5		I0,30	
				ostéop.rachis.							
				surdité.							

§ : malades ayant subi un test au Ca 45.

Tableau Récapitulatif concernant certaines épreuves statiques et dynamiques du METABOLISME PHOSPHO-CALCIQUE

Malades de la 2ème série.

n°	Ca urie mg/24 h	Test Phytate Ca urie mg/24h	Test Vit. D2 Ca urie mg/24	Hyperca Ca Urie provoqu. elim. Ca injecté	Test Prednisone Ca urie	P urie g/24 h.	clear. P.
23	73						
28	70						
	60					I	
	59					I,05	
						I	
29	I6I		I :256	I° j :34,5		0,88	
	342		2 :I48	2° j :I64		I,2	
	3II			74 %		I,4	
30	348			I° j :I52		I,35	
	388			2° j :235		0,96	
				47 %		0,I35	I9
3I	I45		I :78			I,325	
	98		2 :75			0,840	
32	I33		I :228	I° j :86		0,550	
	I76		2 :I37	2° j :83		0,940	
				0 %		0,II5	I4
40	I7I						
4I	I53					0,8I0	
42	I84					I,I00	
44	69						
47	II8			I° j :3I		I	
	I74			2° j :36		I,70	
				3 %			
48	62						
	92						
	55						
49	204			I° j :9I			
				2° j :I24			
				I9 %			
50	240			I° j :88		0,750	
	268			2° j :5I		0,660	
	I92			0 %			

n°	Ca urie	test au phytate Ca urie mg/24 h	test Vit.D2 Ca urie mg/24 h	Hyper-ca urie provoq. elim.Ca	test Prednis. Ca urie mg/24 h.	P urie g/24h.	clear P.
51	I79			I° j: 6I			
	I29			2° j: I33			
				4I %			
52	I54		I.280	I° j: 7I	I° j: I98	0,375	
			2.206	2° j: 223	4° j: 477	0,600	7
				86 %		0,3I0	7
54	I04						
55	6I8			I° j: I92			2,48
	730			2° j: 3I9			4,25
	555			72 %			I8,35
	5II						
	II59						
56	200						
57	I45						
	I84						
	234						
	2I0						
58	97	0: 36		I° j: 25		I,7	
	48	I°: 48		2° j: 64		I,4	
	238	2°: 48		27 %		I,6	I4
6I	I75					0,760	

Numéros des dossiers des malades de la deuxième série à la consultation de Rhumatologie de l'Hôpital Tenon (ancien service du Dr LIEVRE)

1 - WAR : 434
2 - BIG : 14.582
3 - ROZ : 19.553
4 - MAR : 21.961
5 - LEJ : 24.210
6 - SAU : 24.316
7 - TIS : 24.893
8 - ANT : 25.271
9 - MIL : 25.712
10 - REN : 25.882
11 - VAL : 26.101
12 - MAR : 26.566
13 - FAY : 27.091
14 - BLU : 28.834
15 - BEL : 29.999
16 - FER : 30.294
17 - ESP : 31.179
18 - RAN : 31.219
19 - BIN : 31.502
20 - LEL : 31.993
21 - GUI : 32.730
22 - DEF : 32.985
23 - CHE : 33.536
24 - PET : 33.650
25 - ACK : 33.688
26 - FAR : 33.835
27 - GUI : 34.543
28 - AYR : 25.882
29 - FOU : 27.929
30 - FER : 31.214
31 - TAL : 28.547
32 - TOU : 11.422
33 - BRE : 11.886
34 - ANC : 18.080
35 - GON : 18.754
36 - WET : 19.233
37 - CHA : 19.793
38 - BUR : 21.345
39 - DOR : 21.809
40 - LEB : 22.738
41 - DOB : 23.160
42 - DEL : 23.339
43 - OBR : 23.352
44 - LAN : 23.752
45 - SCH : 25.067
46 - DOR : 27.309
47 - LEC : 28.007
48 - PIC : 21.592
49 - GAR : 22.676
50 - DES : 23.014
51 - MON : 21.758
52 - BUR : 17.529
53 - PAO : 31.403
58 - LAC : 35.780
59 - ROU, Hopital de la Pitié : 43.214
60 - POI : 31.570

Vu, le Président de Thèse :

Professeur S. de SEZE

Vu, le Doyen de la Faculté :

Professeur G. CORDIER

Vu et Permis d'Imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris :

J. ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

1 - ALBEAUX - FERNET M. - BELLOT L. - DANEL J. - DERIBREUX J. - GELINET M. -

Maladie de Paget. Conceptions nouvelles
Année Endocr. 130 - 136, 1950

2 - ALBRIGHT F. - REIFENSTEIN E.C. -

The parathyroid glands and metabolic bone disease.
The Williams and Wilkins Co. Baltimore. 1948

3 - ALBRIGHT F. - HENNEMAN P.H. -

The suppression of Paget's disease with A.C.T.H. and cortisone.
Trans. Ass. Amer. Physicians. 68, 238 - 246, 1955

4 - ARLET J. - MOLE J. -

Un test simplifié d'hypercalciurie provoquée.
Technique et résultats, particulièrement en ce qui concerne 20 cas de Maladie de Paget.
Rev. Rhum. 24 : 6, 474 - 480, 1957.

5 - AUBERT J.P. - MOUKHTAR M.S. - MILHAUD G. -

Etudes du métabolisme du calcium chez le rat à l'aide du calcium 45.

III. Les relations entre les différents processus chez le rat normal.

Rev. Fr. Etud. Clin. Biol. 6 : 10, 1034-1043, 1961

6 - BATES W.K. - Mc GOWEN J. - TALMAGE R.V. -

Influence of the parathyroids on plasma hydroxyproline levels.
Endocrinology. 71 : 2, 189 - 195, 1962.
Abstract : VILLIAUMEY J., Sem. Hop. Paris. 39 : 22, 1044 ; 1963.

7 - BAUER G.C.H., CARLSSON A., LINDQUIST B. -

Bone salt metabolism in humans studied by means of radiocalcium
Acta med. Scand. 158 : 2, 143 - 150, 1957

8 - BAUER G.C.H., RAY R.D. -

Kinetics of strontium metabolism in man.
J. Bone Joint Surg. 40 A, 171 - 186, 1958

9 - BOLTANSKI E., RUAUD G. -

Un nouveau cas d'association de maladie de Paget et de carence calcique.
Bull. Soc. Med. Hop. Paris. 27, 354 - 355, 1945

10 - BRONNER F., HARRIS R.S., MALETSKOS C.J., BENDA C.E. -

Studies in calcium metabolism. The fate of intravenously injected radiocalcium in human beings.
J. Clin. Invest. 35, 78 - 88, 1956

11 - CHATAGNON C., CHATAGNON P. -

Modifications des glyco et muco-protéines sanguines au cours d'un syndrome pagétique localisé.
Sem. Hop. Paris 35 : 1, 44 - 46, 1959

12 - COSTE F., LAYANI F., DESGREZ H., MAY V., MASSIAS P., GUERIN M.T. et R.A. -

Valeur pratique de la fixation du gallium radioactif dans diverses ostéopathies.
Bull. Soc. Med. Hop. Paris. 25 et 26, 860, 1957

13 - COSTE F., LAYANI F., GUERIN M.T. et R.A. -

Fixation osseuse du strontium. Applications cliniques.
Rev. Rhum. 26 : 12, 733-738, 1959

14 - COUCH J.H., ROBERTSON H.F. -

Occurence of post-operative acidosis and pagetoid bone changes in hyperparathyroidism.
Surg. Gynec. Obstet. 73, 165, 1941

15 - DESGREZ H., HEITZ F. -

Intérêt diagnostique et thérapeutique des isotopes du gallium en pathologie osseuse.
Rev. Prat. 8 : 23, 2713 - 2714, 1958

16 - DOW E.C., STANBURY J.B., BROWNELL G.L. -

Strontium and calcium metabolism in metabolic bone diseases.
J. Clin. Invest. 39 : 6, 885 - 903, 1960

17 - DURLACH J., STOLIAROFF M., GAUDUCHON J., LELUC R., THUONG CONG TRIEN. -

Etudes sur les rapports entre parathyroïdes et le métabolisme du magnésium.
Ann. Endocr. 21 : 2, 235 - 243, 1960

18 - EDHOLM O.G., HOWARTH S., McMICHAEL J. -

Heart failure and bone flood flow in osteitis deformans.
Clin. Sci. 5, 249, 1945

19 - EDHOLM O.G., HOWARTH S. -

Studies on the peripheral circulation in osteitis deformans.
Clin. Sci. 12 : 3, 277 - 285, 1953

20 - FANCONI A., ROSE G.A. -

The ionized complexed and protein-bound fractions of calcium in plasma.
Quart. J. Med. 27 (n° 108), 463 - 494, 1958

21 - FIRSCHEIN H.E., NEUMAN W.F., MARTIN G.R., MULRYAN B.J. -

Studies on the mecanism of action of the parathyroid hormone.
Recent Progr. Hormone Res. 15, 427 - 454, 1959

22 - GORDAN G.S., EISENBERG E., LOKEN H.F., GARDNER B., HAYASHIDA T. -

Clinical Endocrinology of parathyroid hormone excess.
Recent. Prog. Hormone Res. 18, 297 - 336, 1962

23 - GRENNBERG E., PAZIANOS A., COREY K.R., KENNY P., LAUGHEIN J.S., PEARSON O.H.-

Radioactive calcium (Ca 47) tracer studies in patients with bone lesions.
Cancer.Conf. on research radiotherapy cancer. 158 - 173, 1960

24 - GREEP R.O., TALMAGE R.V. -

The parathyroïds.
Thomas Charles C. éditeur. Springfield. U.S.A.
473 pages. 1962

25 - GUERIN M.T. et R.A.

Le strontium radioactif en pathologie osseuse.
Presse Med. 68 : 43, 1575 - 1576, 1960

26 - GUERIN R.A. -

Le calcium 47 en physiopathologie osseuse.
Rev. Rhum. 29 : 6. 338 - 341. 1962

27 - GUTMAN A.B., PARSONS W.B. -

Hyperparathyroidism simulating or associated with Paget's disease ; with three illustrative cases.
Ann. Intern. Med. 12, 13 - 25, 1938

28 - HEANEY R.P., WHEDON G.D. -

Radiocalcium studies of bone formation rate in human metabolic bone disease.
J. Clin. Endocr. 18 : 11, 1246 - 1267, 1958

29 - HENNEMAN P.H. -

Effects of aspirin and corticosteroids on Paget's disease of bone.
Trans. Coll. Physicians Phila. 31, 10 - 25, 1963

30 - HIRSCH W. -

The signifiance of serum phosphatases in the clinical picture in Paget's disease.
Med. Welt. 46, 2456 - 2459, 1960

31 - HITCHCOCK H., CHATER E.H. -

Paget's disease of scapula simulating hyperparathyroidism.
J. Irish. Med. 51, 156 - 158, 1962

32 - IRVINE R.E. -

Familial Paget's disease with early onset.
J. Bone Joint Surg. 35B, 106 - 112, 1953

33 - KAY H.D. -

Plasma phosphatase in osteitis deformans and in other diseases of bone.
Brit. J. Exp. Path. 10, 253 - 256, 1929

34 - KLEIN L. -

Urinary hydroxyproline in hyperparathyroidism. Study of three cases with and without bone lesions.
Metabolism. 14, 1023, 1962

35 - KUIDA H., RAPAPORT E., HAYNES F.W. -

The effect of large doses of adrenocortical hormones on the high output of the Paget's disease.
Abstract in : J. Clin. Invest. 35 : 6, 719, 1956

36 - KOHN N.N., MYERSON R.M. -

Hyperparathyroidism associated with Paget's disease.
Ann. Intern. Med. 54, 985 - 992, 1961

37 - KOLB F.O. -

Paget's disease. Changes occuring following treatment with newer hormonal agents.
Calif. Med. 91 : 5, 245 - 250, 1959

38 - LAW W.B. -

Hyperparathyroidism simulating Paget's disease.
Med. J. Aust. 44 : 2 . 455 - 457, 1957

39 - LEQUIME J., DENOLIN H., VERNIORY A. -

La circulation au cours de la maladie de Paget.
Acta Cardiol. 7, 319, 1952

40 - LEQUIME J., DENOLIN H. -

Circulatory dynamics in osteitis deformans.
Circulation. 12 : 215, 1955

41 - LICHTWITZ A., CLEMENT D. -

Oestrogènes et métabolisme phosphocalcique.
Sem. Hop. Paris. 31 : 7, 383 - 386, 1955

42 - LICHTWITZ A., SEZE S. de, HIOCO D., BORDIER Ph. PARLIER R. -

Résultats des explorations fonctionnelles du squelette dans la maladie de Paget et le cancer secondaire des os.
Sem. Hop. Paris. 33 : 69, 4080 - 4085, 1957

43 - LICHTWITZ A., SEZE S. de, HIOCO D., BORDIER Ph. -

Les explorations fonctionnelles du squelette dans les ostéopathies par hyperostéolyse.
Ann. Endocr. 21, 393 - 417, 1960
Path. Biol. 8 : numéros 19 et 20. 1960

44 - LICHTWITZ A., SEZE S. de, HIOCO D., PARLIER R., LANHAM C., SFIKAKIS P.-

Etude biochimique des décalcifications cortisoniques.
Sem. Hop. Paris. 37 : 11, 682 - 687, 1961

45 - LICHTWITZ A., SEZE S. de, HIOCO D., PARLIER R., LANHAM C., SFIKAKIS P. -

Les corticoïdes et le métabolisme phosphocalcique.
Sem. Hop. Paris. 37 : 11, 688 - 698, 1961

46 - LIEVRE J. -

L'ostéose parathyroïdienne et les ostéopathies chroniques.
Thèse. Paris, 1931 ; et un vol., Masson et Cie, Paris 1932.

47 - LIEVRE J.A. -

Maladie osseuse de Paget.
Presse Med. 56 : 2 ; suppl. 20A, 1948

48 - LIEVRE J.A. -

Le diagnostic des métastases osseuses du cancer de la prostate et de l'ostéite fibreuse.
Press. Med. 60 : 5, 85 - 89, 1952

49 - LIEVRE J.A., CAMUS J.P., CHAMPEYNAUD F. -

L'hypercalciurie provoquée comme indicateur du métabolisme de l'os.
Rev. Rhum. 25, 543 - 554, 1958

50 - LIEVRE J.A., CAMUS J.P. -

Le coefficient d'épuration plasmatique (clearance) du phosphore minéral en clinique.
Rev. Rhum. 28 : 1, 9 - 16, 1961.

51 - LONDON T.M., BERNHEIM A.R. -

Courbe de tolérance au calcium dans le cas de maladie de Paget.
J. Lab. Clin. Med. 23, 18, 1937

52 - LUXTON R.W. -

Paget's disease of bone associated with Hashimoto's struma lymphomatosa.
Lancet. 272 (n° 6966) 441-443, 1957

53 - MAURICE P.F., LYNCH T.N., BASTOMSKY C.H., DULL T.A., AVIOLI L.V., HENNEMAN P.H. -

Metabolism evidence for suppression of Paget's disease of bone by Aspirin.
Trans. Ass. Amer. Physicians. 75, 208 - 219, 1962

54 - MILHAUD G., AUBERT J.P. -

Exploration du métabolisme calcique chez l'homme à l'aide du calcium 45.
Path. Biol. n° V - VI, 405 - 412, 1958.

55 - MILHAUD G., REMAGEN W., GOMES de MATOS A., AUBERT J.P. -

Etude du métabolisme du calcium chez le rat à l'aide du calcium 45.

I. Le rachitisme expérimental
Rev. Fr. Etud. Clin. Biol. 5 : 3, 254 - 261, 1960

II. Action de la cortisone.
Rev. Fr. Etud. Clin. Biol. 5 : 4, 354 - 358, 1960

56 - MILHAUD G., AUBERT J.P. -

Etude du métabolisme du calcium chez l'homme à l'aide du calcium 45.
L'hypercalciurie et la lithiase rénale oxalique.
Rev. Med. Paris. 3, 697 - 706, 1962

57 - MIROUZE J. -

Ostéose Pagétique et diabète sucré.
Sem. Hop. Paris. 31 : 15, 837 - 845. 1955

58 - MOELHIG R.C. -

Paget's disease and osteoporosis.
Surg. Gynec. Obstet. 62, 815 - 822. 1936

59 - MOELHIG R.C., ADLER S. -

Carbohydrate metabolism disturbance in osteoporosis and Paget's disease.
Surg. Gynec. Obstet. 64, 747 - 754, 1937

60 - MOELHIG R.C., ABBOT H.L. -

Carbohydrate metabolism in osteoporosis and Paget's disease.
J. Mich. Med. Soc. 45, 642 - 646, 1946

61 - MOELHIG R.C., ABBOT H.L. -

Carbohydrate metabolism in osteitis deformans or Paget's disease.
J.A.M.A. 134 : 18, 1521 - 1524, 1947

62 - PAGE F. -

Diagnostic problems. n° 14. A case of malignant melanoma steatorrhea, Paget's disease and hyperparathyroidism.
Arch. of Middlesex Hosp. London. 4, 215 - 218. 1954

63 - PEACOCK -

Ethanol fractionation of human serum alkaline phosphatase.
Clin. Chim. Acta. 8, 914 - 917, 1963

64 - POILLEUX F., SLUCZEWSKI A. -

Contribution à l'étude de la maladie de Paget par le bilan humoral, métabolique et hormonal.
Sem. Hop. Paris. 25 : 19, 805 - 815, 1949

65 - PONSETI I.V. -

Lesions of the skeleton and of other mesodermal tissues in rats fed sweet-pea (Lathyrus odoratus).
J. Bone Joint Surg. 36 A, 1031 - 1358, 1954

66 - RAPAPORT E., KUIDA H., DEXTER L., HENNEMAN P.H., ALBRIGHT F. -

The cardiac out put in Paget's disease before and after treatment with cortisone.
Am. J. Med. 22 : 2, 252 - 257, 1957

67 - RASSMUSSEN H., CRAIG L.C. -

The parathyroids polypeptides.
Recent Progr. Hormone Res. 18, 269 - 295, 1962

68 - RICH C. -

The distribution of calcium given to human subjects by sustained intravenous infusion.
J. Clin. Endocr. 20 : 2, 147 - 156, 1960

69 - RICH C., ENSINCK J., FELLOWS H. -

Use of continuous infusions of calcium 45 ans strontium 85 to study skeletal fonction.
J. Clin. Endocr. 21 : 6, 611 - 624, 1961

70 - ROCKNEY R.E., KLEEMAN C.R., MAXWELL M.H. -

Hyperparathyroidism in a patient with Paget's disease and carcinoma of the breast.
Arch. Intern. Med. 104 : 5, 797 - 801, 1959

71 - ROSEN H. -

Paget's disease complicated by hyperparathyroidism.
Bull. Hosp. Joint. Dis. 11, 113 - 127, 1950

72 - ROSENKRANTZ I.A., WOLF J., KAICHER J.J. -

The Paget's disease.
Arch. Int. Med. 90, 610 - 613, 1952

73 - SCHNEEBERG N.G. -

Observations on the glucose tolerance test in Paget's disease.
Amer. J. Med. Sci. 219 : 6, 664 - 673, 1950

74 - SELYE H., TUCHWEBER B., GABBIANI G. -

Role of the parathyroids in the production of osteitis fibrosa and soft tissue calcification by lead acetate.
Endocrinology. 72 : 5, 782 - 786, 1963

75 - SERRE H., MIROUZE J. -

Ostéose pagétique des goutteux et des diabétiques.
Presse Med. 60 : 28, 595 - 601, 1952

76 - SERRE H., SIMON L. -

Paget et myélome plasmocytaire multiple.
Rev. Rhum. 26 : 7, 347 - 353, 1959

77 - SEZE S. de, DURAND C. -

Maladie de Paget et carence calcique. Douleurs pagétiques et décalcifications douloureuses par carence alimentaire.
Rev.Rhum. 12, 189 - 217, 1945

78 - SPENCER H., LASZLO D., BROTHERS M. -

Strontium 85 and calcium 45 metabolism in man.
J. Clin. Invest. 36 : 5, 680 - 688, 1957

79 - STOREY E. -

The effect of intermittent cortisone administration in the rabbit.
J. Bone Joint Surg. 40 B, 103 - 115, 1958

80 - TAMBURINO G., COLOMBRITA G., BARBAGALLO E., LIPANI G.-

Il metabolismo dei sali ossei studiato con radiocalcio (calcium 47) nella malattia ossea di Paget.
Riforma Med. 76 : 38, 1045 - 1046, 1962

81 - WOODARD H.Q. -

Long term studies of the blood chemistry in Paget's disease of bone.
Cancer. 12, 1226 - 1237, 1959

82 - ZIMMERMANN S.P. -

Hyperparathyroidism simulating Paget's disease.
Ann. Intern. Med. 30 : 3, 675 - 681, 1949.

oOo

AGEMP
POLYCOPIE
8, rue Dante
PARIS-V•
Téléphone : ODÉon 58-90